Aus dem Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg

(Direktor: Professor Dr. med. H. Seeliger)

Zum Vorkommen von 19S- und 7S- Toxoplasma-Antikörpern in menschlichen Seren

Inaugural - Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Roland Handwerker
aus Lauda

Würzburg 1967

Aus dem Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg

(Direktor: Professor Dr. med. H. Seeliger)

Zum Vorkommen von 19S- und 7S- Toxoplasma-Antikörpern in menschlichen Seren

Inaugural - Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Roland Handwerker
aus Lauda

Würzburg 1967

Referent: Privatdozent Dr. Dr. F. Staib

Korreferent: Professor Dr. med. H. Seeliger

Tag der Promotion: 2. 11. 67

UNIV. LEIDEN BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität Würzburg

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Methodik	4
III.	Ergebnisse	9
	1. Einfluß von 2-Mercaptoäthanol in verschieden hoher Konzentration auf die Menge von im SFT nachweisbaren Toxoplasma - AK	9
	2. Verhalten menschlicher Seren mit niederen SFT-Titern bei negativer KBR und mit hohen SFT-Titern bei positiver KBR gegen 2-Mercaptoäthanol	16
	3. Titerverlauf hinsichtlich der 2-MÄ-empfindlichen und -resistenten AK bei vermuteter Toxoplasmose des Menschen	37
IV.	Diskussion	48
V.	Zusammenfassung	57
VI.	Literaturverzeichnis	I-IV

I. EINLEITUNG

Seitdem WOLF und COWEN erstmalig die Toxoplasmose des Menschen bei einem Neugeborenen mit Encephalitis beschrieben haben, ist die Diagnostik dieser Krankheit problematisch geblieben. Zu einem der wichtigsten indirekten diagnostischen Hilfsmittel hat sich der Farb-Test nach SABIN und FELDMAN entwickelt (34, 37). Die Ergebnisse der serologischen Methoden - sowohl beim Sabin-Feldman-Test (SFT) als auch bei der Komplement-Bindungs-Reaktion (KBR) - sind bei Einschaltung hinreichender Kontrollen grundsätzlich als spezifisch anzusehen (22, 23). Beide Methoden erlauben jedoch oft keine klare Aussage über den jeweiligen Stand der Infektion; denn ein erhöhter Antikörpertiter allein sagt innerhalb des Infektionsgeschehens und der sich abspielenden Immunitätsvorgänge nichts Sicheres über den jeweiligen Zustand des Prozesses aus.

Die Schwierigkeit einer exakten diagnostischen Auswertung der Ergebnisse des SFT liegt in der Titerbewertung. Nur bei Beobachtung der Titerdynamik und Anwendung einer weiteren Testmethode, z.B. der KBR oder der indirekten Hämagglutinationsreaktion, lassen sich bedingte Rückschlüsse auf den tatsächlichen Krankheitszustand ziehen (22). Zwar manifestiert sich jede klinisch akute Toxoplasmose in einem erhöhten SFT-Titer; doch kann bei relativ hohen Titern auch eine bereits überstandene oder latent verlaufende Toxoplasmose vorliegen. Dazu kommt, daß solche Serumtiter manchmal über Jahre bestehen bleiben und nur geringfügig schwanken. Da andere Krankheiten die klinischen Erscheinungen einer erworbenen Toxoplasmose bieten können, beweist bei solchen Patienten ein hoher SFT-Titer keineswegs, daß dieser Befund etwas mit dem momentanen Krankheitszustand zu tun hat (24). Hohe Titer gehen nach Monaten bis Jahren jedoch wieder auf niedere Werte zurück (22). Sie bleiben dann

bei Werten von 1 : 64 bis 1 : 1000 stehen, und die KBR wird negativ. Bei der postnatalen Toxoplasmose, die überwiegend symptomlos ist, treten oft im Verlauf nur niedere und mittlere Titer auf (34), analog denen, die beim Beginn einer Toxoplasmose-Erstinfektion beobachtet werden.

Die Differenzierung von Antikörpern hat nun neue Möglichkeiten der Verfeinerung der Serodiagnostik z.B. durch den Nachweis der sogenannten 19S- (IgM)- und 7S- (IgG)-Antikörper (AK) erbracht (16, 19, 20, 21). Zur Darstellung beider AK-Fraktionen dienen vor allem zwei Verfahren: a) die Reduktion bestimmter Gamma-Globuline mit 2-Mercaptoäthanol (MÄ) (6, 7, 9, 10), wobei die 2-MÄ-empfindlichen 19S- AK gespalten und inaktiviert werden, während die 7S- AK unbeeinflußt bleiben; b) die Trennung der Gamma-Globuline nach ihrem unterschiedlichen Molekulargewicht mit Hilfe der Ultrazentrifuge nach SVEDBERG in die 19S- (MG. 900000) und die 7S- (MG. 150-200000) AK.

Nach SVEHAG und MANDEL besteht eine Beziehung zwischen dem jeweiligen Stand des Infektionsgeschehens und dem Auftreten dieser 19S- und 7S- Fraktionen. Allgemein wird heute die Auffassung vertreten, daß die 7S- AK der Ausdruck einer soliden, lange dauernden Immunität und damit auch retrospektiv diagnostisch spezifisch sind, während die 19S- AK die Immunreaktion einleiten und oft bald wieder verschwinden (1, 5, 12, 29, 30, 35). Demgegenüber stehen neueste Untersuchungen von ARMSTRONG und SWORD bei experimenteller Listeriose-Infektion von Kaninchen. Bei den einmalig infizierten Tieren kam es nicht zu einer frühen 19S- und späten 7S-Immunreaktion; vielmehr traten beide Anitkörperarten, vorherrschend allerdings 19S- AK, zusammen auf (3). SAHIAR und SCHWARTZ vermuten eine Umwandlung der 19S- in die 7S- AK und berichten, daß bei verzögerter, bzw. gehemmter 7S- AK-Bildung unter Gaben des immuno-

depressorischen 6-Mercaptopurins die Produktion der 19S- AK länger andauert. Andererseits stellte sich aber heraus, daß eine erhöhte 7S- AK-Bildung die Synthese der 19S- AK beeinflußt, vermindert und schließlich hemmt (27). SVEHAG und MANDEL haben mit Polioviren, BAUER, MATHIES und STAVITSKY mit Salmonella-Antigengen und Phagen im Tierexperiment gezeigt, daß nur die 7S-Gamma-Globuline spezifisch sind (4, 29, 30), während die hochmolekularen 19S- AK zu übergreifenden und damit diagnostisch weniger brauchbaren Reaktion neigen sollen. Auch bei der akuten Toxoplasmose wurden 19S- und 7S- AK nachgewiesen; nach REMINGTON und MILLER fand sich der 19S-Anteil auch nach überstandener Krankheit (24). STAIB, SEELIGER und CURA untersuchten bei der experimentellen Toxoplasma-Infektion des Kaninchens Bildung, Titerverlauf und Bedeutung von 2-MÄ-empfindlichen 19S- und -unempfindlichen 7S- Toxoplasma- AK mittels des SFT. Toxoplasma-infizierte Tiere, die nur 19S- Toxoplasma- AK aufwiesen oder bei denen die 7S- AK noch nicht in ausreichender Menge gebildet waren, verendeten im Gegensatz zu den Tieren mit entsprechend hohen 7S- AK-Titern (31). Diese Ergebnisse könnten gewisse Ansatzpunkte für eine genauere Aussage bei der Toxoplasmose-Diagnostik bieten. In vorliegender Arbeit soll deshalb untersucht werden, wie häufig und in welcher Menge 19S- und 7S- AK bei vermuteter Toxoplasmose des Menschen auftreten. Hieraus ergaben sich nun folgende Fragestellungen:

I. Welchen Einfluß hat 2-Mercaptoäthanol in verschieden hoher Konzentration auf Toxoplasma-AK des Menschen ?

II. Finden sich in menschlichen Seren mit niederen SFT- AK-Titern bei gleichzeitig negativer KBR und mit hohen SFT- AK-Titern bei gleichzeitig positiver KBR Unterschiede im Hinblick auf das Verhalten gegen 2-MÄ ?

III. Zeigt der Titerverlauf hinsichtlich der 2-MÄ-empfindlichen und -resistenten AK bei vermuteter Toxoplasmose des Menschen Gesetzmäßigkeiten ?

II. METHODIK

Seren : ad I) Hierzu dienten 50 Menschenseren mit niederen SFT-Titern und negativer KBR und 50 Menschenseren mit hohen SFT-Titern und positiver KBR. Zum Vergleich wurden 9 Kaninchenseren mit ebenfalls hohen SFT-Titern und positiver KBR hinzugezogen. Die Kaninchen waren 1966 infiziert worden und hatten sich gegenüber weiteren experimentellen Toxoplasma-Infektionen völlig refraktär verhalten;

ad II, 1) Hierzu wurden 143 Patientenseren mit SFT-Titern von 1 : 16 bis 1 : 1000 bei gleichzeitig negativer KBR herangezogen;
ad II, 2) Hierfür standen 100 Patientenseren mit SFT-Titern zwischen 1 : 4000 bis 1 : 260000 bei gleichzeitig positiver KBR zur Verfügung.

ad III) Benutzt wurden Serumkontrollen von 21 Patienten mit verschiedensten SFT-Titerkonstellationen. Die Seren, die möglichst innerhalb 24 Stunden nach der Blutentnahme vom Blutkuchen getrennt worden waren, wurden, konnten sie nicht sofort für den SFT angesetzt werden, bis zur Weiterverarbeitung in der Tiefkühltruhe bei -18°C aufbewahrt. Vor Durchführung der KBR und des SFT wurden die Seren 30 Min. bei 56°C inaktiviert.

Serumbehandlung mit 2-MÄ : Das 2-MÄ, bezogen von SERVA ENTWICKLUNGSLABOR HEIDELBERG, wird im Verhältnis von 1 : 4 mit aqua dest. verdünnt. Das Serum wird 1 : 5 mit Phosphat gepufferter, 0, 85 %-iger NaCl-Lösung verdünnt (0, 2 ml Serum, 0, 8 ml NaCl-Lösung). Zu diesem verdünnten Serum gibt man aus einer 28 gauge-Kanüle 1 Tropfen (= 0, 1 M) 1 : 4 verdünntes 2-MÄ; die Röhrchen werden mit Korken verschlossen. Anschließend wird das Ganze 20 Min. bei 37°C gehalten, dann erfolgt Verarbeitung wie beim normalen SFT (Verdünnungsreihe, Zusatz von Toxoplasma-Mäuse-Peritonealexsudat und Aktivator).

Serumbehandlung mit verschiedenen 2-MÄ-Konzentrationen :
Das Serum wird 1 : 5 mit gepufferter, 0, 85 %-iger NaCl-Lösung verdünnt (0, 2 ml Serum, 0, 8 ml NaCl-Lösung). Zu diesem verdünnten Serum gibt man aus einer 28 gauge -Kanüle der Reihenfolge nach 1 Tropfen (TR.), 3 Tropfen, 5 Tropfen, 7 Tropfen, 10 Tropfen, bzw. 15 und 20 Tropfen des 1 : 4 verdünnten 0, 1 M 2-MÄ; im übrigen verfährt man wie oben angegeben.

Durchführung des SFT: Der SFT wurde nach der in Deutschland üblichen Methodik und entsprechend der Empfehlung des Bundesgesundheitsamtes, "Zur einheitlichen Laboratoriumsdiagnostik der Toxoplasmose" (Bundesgesundheitsblatt, 23, 354-357, Springer Verlag 1966), durchgeführt.

Peritonealexsudat: Von 20 g schweren Mäusen (NMRI Stamm) gewinnt man 2 Tage nach ip. Infektion (mit 1, 2 Millionen Toxoplasmen-BK Stamm - in 1 ml 0, 85 %-iger NaCl-Lösung) ein möglichst Pseudocysten-freies Toxoplasma-Peritonealexsudat.

Aktivatorserum: Als Aktivatorserum wurden menschliche Normalseren, mit negativer KBR benutzt, die keinen thermolabilen "Toxoplasma-feindlichen Faktor" (s. JETTMAR 1954) enthielten.

Farbstoff: Zur Anfärbung der Toxoplasmen verwendet man 2 g Methylenblau B extra (der Fa. Merck Darmstadt) in 100 ml absoluten Alkohol gelöst. Von dieser Lösung gibt man 3 ml mit 9, 73 ml Na_2CO_3-Lösung (0, 53 %-ig) und 0, 27 ml $Na_2B_4O_7 \cdot 10\ H_2O$ (1, 91 %-ig) zusammen (pH = 11).

Vortest: Bei dem Vortest wurden zur Prüfung des Mäuse-Peritoneal-Exsudats zunächst eine Toxoplasma-Aktivator-Kontrolle durchgeführt. Hierzu werden 4 Reihen mit je 4 Röhrchen, denen 0, 1 ml Aktivatorserum und 0, 05 ml Toxoplasma-Exsudat zugegeben wird, angesetzt. Die Röhr-

chen der Reihe I enthalten den Aktivator verdünnt, das Exsudat unverdünnt, die Röhrchen der Reihe II den Aktivator verdünnt, das Exsudat nun aber verdünnt; Reihe III enthält Aktivator und Exsudat unverdünnt und Reihe IV schließlich den Aktivator unverdünnt, das Exsudat hingegen verdünnt. Aktivator und Exsudat werden im Verhältnis 1 : 2 mit 0,85 % NaCl-Lösung verdünnt. Durch die Zugabe von 0,05 ml des Standardserums (SFT-Titer 1 : x) in die Röhrchen 1 - 3 jeder Reihe erhält man fortlaufend eine Verdünnung von 1 : $\frac{x}{2}$, 1 : x und 1 : 4x. In das 4. Röhrchen jeder Reihe wird anstelle von Serum 0,05 ml NaCl-Lösung eingefüllt (Aktivator- oder Exsudatkontrolle).

Nach Ablauf der Reaktionszeit (30 Min. bei 37°C) wird je 1 Tropfen aus jedem Röhrchen mit je 1 Tropfen Methylenblau auf dem Objektträger gemischt und nach 5 Min. Einwirkungsdauer mikroskopisch auf Anfärbbarkeit der Toxoplasmen untersucht.

Haupttest: Im Haupttest werden die zu untersuchenden Serumproben mit 0,85 %-iger NaCl-Lösung in 5 bis 8 Stufen beginnend mit 1 : 4 verdünnt. Nach Herstellung dieser Verdünnungsreihe werden alle Röhrchen mit je 0,05 ml der im Vortest geprüften Toxoplasma-Suspension und 0,1 ml Aktivatorserum beschickt. Endverdünnung in den Röhrchen 1 bis 8 mit Titer 1 : 16, 1 : 64, 1 : 256 usw. bis 1 : 260000.

Neben den Patientenseren werden im Hauptversuch noch eine Aktivatorkontrolle, eine Negativkontrolle und eine Positivkontrolle angesetzt.

Anschließend werden die Röhrchen 30 Min. bei 37°C in ein Wasserbad gestellt und danach in gleicher Weise wie im Vortest mit Methylenblau auf den Objektträger aufgetropft und abgelesen.

Bei der Ablesung werden im allgemeinen 50 Toxoplasmen ausgezählt und das Verhältnis von gefärbten zu ungefärbten ermittelt. Als positiv gelten die Serumverdünnungen, welche bei einwandfreien Aktivator-Exsudat-Kontrollen wenigstens 50 % ungefärbte Toxoplasmen enthalten,

als negativ diejenigen, bei denen die blau gefärbten Toxoplasmen überwiegen.

Durch die Zugabe von 2-MÄ (1 bis 20 Tropfen) zum Serum erhält man eine geringe Veränderung der Ausgangskonzentration für die Verdünnungsreihen. Zusatz von 1 Tropfen erfolgt zu einem Serum, das bereits 1 : 5 verdünnt ist (0, 2 ml Serum, 0, 8 ml NaCl-Lösung). 20 Tropfen 2-MÄ entsprechen 0, 2 ml, somit ist das Serum hier im Verhältnis 1 : 6 verdünnt. Hieraus resultiert eine geringe Verschiebung der Titerwerte in den Verdünnungsreihen, die bei 1 Tropfen praktisch nicht ins Gewicht fällt, bei 20 Tropfen jedoch den Titer von 1 : 260000 im 8. Röhrchen auf 1 : 418000 um ca. 150000 erhöhen würde, wenn eine positive Reaktion vorliegt.

Statistische Sicherung der Ergebnisse: Zur statistischen Sicherung der Ergebnisse aus Frage II wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt, der dann in Frage kommt, wenn eine empirisch ermittelte Stichprobenverteilung mit einer erwarteten Verteilung zu vergleichen sind. Der Vergleich der empirischen Verteilung mit dieser theoretischen Verteilung vermag dann zu zeigen, ob in der uns vorliegenden empirischen Verteilung bestimmte Gesetzmäßigkeiten sich ausgewirkt haben, die eine Abweichung von einer rein zufallsbedingten Verteilung oder Ergebnisfolge nach gleichen Chancen erzwungen haben.

χ^2 - Test auf Unabhängigkeit zweier Merkmalsklassen.

Schema der Kontingenztafel :

$$\begin{array}{cccc} n_{11} & n_{12} \cdots & n_{1s} & n_{1.} \\ n_{21} & n_{22} \cdots & n_{2s} & n_{2.} \\ \cdots & \cdots & \cdots & \\ n_{r1} & n_{r2} \cdots & n_{rs} & n_{r.} \\ \hline n_{.1} & n_{.2} \cdots & n_{.s} & n \end{array}$$

$n_{i.}$ = Zeilensumme i

$n_{.j}$ = Spaltensumme j

n = Gesamtzahl der Beobachtungen

Die Testgröße $V = n \sum_{i,j=1}^{r,s} \frac{n_{ij}^2}{n_{i.}\, n_{.j}} - 1$

ist hinreichend genau verteilt nach der χ^2 - Verteilung mit (r-1) (s-1) Freiheitsgraden, wenn die beiden Merkmalsklassen unabhängig sind, d.h. in unserem Fall stets wenn die Nullhypothese richtig ist.

Anm.: Die Testschranken wurden jeweils dem Tabellenwerk von D.B. Aden : "Handbook of Statistical Tables" (1962) Addison-Wesley, Publishing Company, entnommen.

III. ERGEBNISSE

I. Einfluß von 2-Mercaptoäthanol in verschieden hoher Konzentration auf die Menge von im SFT nachweisbaren Toxoplasma - AK

Der ungestörte Ablauf des SFT in Anwesenheit von 2-MÄ ist Voraussetzung für die im folgenden durchgeführten Untersuchungen. Es sollte nun der Einfluß verschieden hoher 2-MÄ-Konzentrationen auf die Toxoplasma- 7S- AK (2-MÄ-resistente AK) geprüft werden:

1. an menschlichen Seren mit niederen SFT-Titern und negativer KBR - die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefaßt - ;

2. an Menschenseren mit hohen SFT-Titern und positiver KBR - die Ergebnisse sind aus Tabelle 2 zu entnehmen - ;

3. an Kaninchenseren nach experimenteller Infektion - die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefaßt - .

Tabelle 1

Einfluß von 2-MÄ in verschieden hoher Konzentration auf Seren mit niederen Toxoplasma-AK-Titern.

Nr.des Serums	SFT-Titer vor Behandlung mit MÄ	SFT-Titer nach Behandlung der Seren mit verschiedenen 2-MÄ-Konzentrationen: 1 Tr.MÄ	3 Tr.MÄ	5 Tr.MÄ	7 Tr.MÄ	10 Tr.MÄ	15 und 20 Tr.MÄ
1	256 +)	64	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ
2	256	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ
3	4000	1000	1000	1000	negativ	negativ	negativ
4	1000	1000	1000	1000	1000	negativ	negativ
5	256	256	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ
6	256	256	256	256	negativ	negativ	negativ
7	256	64	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ
8	4000	1000	1000	1000	1000	negativ	negativ
9	4000	1000	1000	1000	1000	negativ	negativ
10	1000	1000	256	256	negativ	negativ	negativ
11	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
12	1000	256	256	negativ	negativ	negativ	negativ
13	256	256	256	negativ	negativ	negativ	negativ
14	4000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
15	1000	256	256	64	negativ	negativ	negativ
16	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
17	Liquor 1000	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ
18	1000	256	256	256	negativ	negativ	negativ
19	1000	256	256	negativ	negativ	negativ	negativ
20	Liquor 1000	256	256	256	negativ	negativ	negativ
21	256	256	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ
22	1000	256	256	negativ	negativ	negativ	negativ
23	1000	256	256	256	256	negativ	negativ

+) Zeichenerklärung: Die Zahlenangaben geben die reziproken Titerwerte wider.

Nr.des Serums	SFT-Titer vor Behandlung mit MÄ	SFT-Titer nach Behandlung der Seren mit verschiedenen 2-MÄ-Konzentrationen:					
		1 Tr.MÄ	3 Tr.MÄ	5 Tr.MÄ	7 Tr.MÄ	10 Tr.MÄ	15 und 20 Tr.MÄ
24	256	64	64	negativ	negativ	negativ	negativ
25	1000	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ
26	256	64	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ
27	256	256	256	negativ	negativ	negativ	negativ
28	64	64	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ
29	1000	1000	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ
30	256	256	256	256	negativ	negativ	negativ
31	1000	256	256	negativ	negativ	negativ	negativ
32	1000	1000	256	256	negativ	negativ	negativ
33	256	256	256	256	negativ	negativ	negativ
34	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
35	1000	256	256	negativ	negativ	negativ	negativ
36	1000	1000	1000	negativ	negativ	negativ	negativ
37	1000	256	256	negativ	negativ	negativ	negativ
38	1000	256	256	256	negativ	negativ	negativ
39	4000	1000	1000	1000	negativ	negativ	negativ
40	256	256	256	256	negativ	negativ	negativ
41	4000	1000	1000	256	negativ	negativ	negativ
42	256	256	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ
43	1000	1000	256	256	negativ	negativ	negativ
44	256	256	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ
45	256	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ
46	256	256	256	256	negativ	negativ	negativ
47	64	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ
48	4000	1000	1000	1000	256	256	256
49	256	64	64	negativ	negativ	negativ	negativ
50	256	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ

Tabelle 2

Einfluß von 2-MÄ in verschieden hoher Konzentration auf Seren mit hohen Toxoplasma-AK-Titern.

Nr.des Serums	SFT-Titer vor Behandlung mit MÄ	SFT-Titer nach Behandlung der Seren mit verschiedenen 2-MÄ-Konzentrationen: 1 Tr.MÄ	3 Tr.MÄ	5 Tr.MÄ	7 Tr.MÄ	10 Tr.MÄ	15 und 20 Tr.MÄ
1	16000 +)	4000	1000	1000	1000	1000	1000
2	16000	4000	4000	4000	4000	4000	4000
3	64000	16000	16000	4000	4000	4000	4000
4	64000	16000	4000	4000	4000	4000	4000
5	260000	16000	1000	1000	1000	1000	1000
6	16000	4000	4000	4000	4000	256	256
7	64000	16000	16000	16000	4000	4000	4000
8	64000	16000	4000	4000	4000	4000	4000
9	260000	64000	16000	16000	4000	4000	4000
10	64000	16000	16000	16000	4000	4000	4000
11	16000	4000	4000	4000	4000	4000	4000
12	64000	4000	4000	4000	1000	1000	1000
13	64000	64000	4000	4000	4000	4000	4000
14	260000	260000	260000	64000	64000	16000	16000
15	260000	64000	64000	64000	16000	16000	16000
16	260000	16000	16000	16000	16000	4000	4000
17	16000	4000	4000	4000	4000	1000	1000
18	64000	16000	16000	16000	4000	4000	4000
19	16000	4000	1000	1000	1000	256	256
20	16000	4000	4000	4000	4000	4000	4000
21	260000	16000	16000	4000	1000	1000	1000
22	16000	4000	4000	4000	4000	1000	1000
23	260000	16000	16000	4000	4000	4000	4000
24	260000	16000	16000	4000	4000	4000	4000
25	260000	260000	64000	64000	64000	64000	64000

+) Zeichenerklärung: Die Zahlenangaben geben die reziproken Titerwerte wider.

Nr.des Serums	SFT-Titer vor Behandlung mit MÄ	SFT-Titer nach Behandlung der Seren mit verschiedenen 2-MÄ-Konzentrationen:					
		1 Tr.MÄ	3 Tr.MÄ	5 Tr.MÄ	7 Tr.MÄ	10 Tr.MÄ	15 und 20 Tr.MÄ
26	16000	4000	4000	4000	1000	1000	1000
27	260000	64000	16000	16000	4000	4000	4000
28	64000	16000	4000	4000	4000	4000	4000
29	260000	64000	64000	64000	16000	16000	16000
30	16000	4000	4000	4000	1000	1000	1000
31	16000	4000	4000	1000	1000	1000	1000
32	260000	16000	4000	16000	4000	4000	4000
33	64000	16000	16000	1000	1000	1000	1000
34	16000	4000	4000	1000	1000	1000	1000
35	16000	4000	1000	1000	1000	1000	1000
36	64000	64000	16000	4000	4000	4000	4000
37	16000	16000	16000	16000	16000	16000	16000
38	64000	4000	4000	4000	4000	4000	4000
39	64000	4000	4000	4000	4000	4000	4000
40	64000	16000	16000	4000	16000	16000	16000
41	260000	16000	16000	16000	4000	4000	4000
42	260000	16000	16000	4000	4000	4000	4000
43	64000	16000	16000	16000	4000	4000	4000
44	64000	64000	16000	16000	4000	4000	4000
45	4000	4000	4000	4000	1000	1000	1000
46	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000
47	16000	4000	4000	4000	1000	1000	1000
48	64000	4000	4000	4000	4000	4000	4000
49	16000	4000	4000	1000	1000	1000	1000
50	260000	64000	64000	64000	64000	64000	64000

Tabelle 3

Einfluß von 2-MÄ in verschieden hoher Konzentration auf Kaninchenseren mit hohen Toxoplasma-AK-Titern.

Nr.des Serums	SFT-Titer vor Behandlung mit MÄ	SFT-Titer nach Behandlung der Seren mit verschiedenen 2-MÄ-Konzentrationen: 1 Tr. MÄ	3 Tr. MÄ	5 Tr. MÄ	7 Tr. MÄ	10 Tr. MÄ	KBR
1	260000 +)	16000	16000	16000	64000	64000	40
2	260000	64000	64000	64000	16000	16000	80
3	260000	64000	16000	64000	16000	16000	80
4	260000	4000	4000	4000	4000	4000	80
5	260000	260000	64000	64000	64000	64000	80
6	260000	16000	16000	16000	64000	64000	80
7	260000	16000	16000	4000	4000	4000	80
8	260000	16000	16000	16000	16000	16000	80
9	260000	64000	64000	16000	16000	16000	40
10	64	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	ø

+) Zeichenerklärung: Die Zahlenangaben geben die reziproken Titerwerte wider.

Insgesamt läßt sich folgendes erkennen:
Der Ablauf des SFT wird selbst durch sehr hohe 2-MÄ-Konzentrationen (bis zu 20 Tropfen) nicht gestört. Doch wurde der vorher positive Test bei nahezu allen Patientenseren mit niederen SFT-Titern nach Behandlung mit stärkeren 2-MÄ-Konzentrationen negativ. Die in geringer Menge vorhandenen, gegen kleine Mengen von 2-MÄ-resistenten AK dieser Seren erwiesen sich somit als mehr oder weniger empfindlich gegenüber stärkeren 2-MÄ-Konzentrationen. Von den 50 untersuchten Seren zeigten lediglich 4 auch nach Behandlung mit der größten 2-MÄ-Konzentration (20 Tropfen) noch einen unveränderten SFT-Titer.

Ganz anders verhielten sich dagegen Patientenseren mit hohen SFT-Titern. Diese blieben stets positiv, auch wenn man die 2-MÄ-Konzentration auf das 15 bis 20-fache erhöhte. Die 7S- AK dieser Seren sind demnach unempfindlicher gegenüber 2-MÄ.
Kaninchenseren mit hohen SFT-Titern verhielten sich entsprechend.

Diese Befunde deuten darauf hin, daß zumindest im Bereich der niederen SFT-Titer-Unterschiede in der AK-Empfindlichkeit gegenüber verschiedenen 2-MÄ-Konzentrationen bestehen; deren Ursache ist nicht sicher geklärt. Allerdings liegt einem Serum mit dem Ausgangstiter von 1 : 256, bei welchem nach Zugabe von 10 Tropfen 2-MÄ kein AK-Titer mehr festzustellen war, eine andere Ausgangskonzentration zugrunde : Bei Zugabe von 10 Tropfen zum Serum erhält man in den Röhrchen 1 bis 4 die Verdünnung 1 : 22, 1 : 88, 1 : 352, 1 : 1400, bei Zugabe von 1 Tropfen fast die gleichen Verdünnungen 1 : 20, 1 : 80, 1 : 320, 1 : 1280. Da nun bei Zugabe von 10 Tropfen 2-MÄ zu obigem Serum bei der Verdünnung von 1 : 22 und 1 : 88 keine Reaktion mehr eintrat, bei Zugabe von 1 Tropfen indes bei der entsprechenden Verdünnung von 1 : 20 und 1 : 80 des gleichen Serums noch eine positive Reaktion abzulesen war, kann man die Deutung dieser Befunde als Verdünnungseffekt ausschließen.

Da im Bereich der mittleren und hohen Titer, die für die Diagnostik von besonderem Interesse sind, keine Unterschiede in der 2-MÄ-Resistenz der 7S-Globulin-Fraktionen zu erkennen waren, wurden alle weiteren Versuche mittels der Standardtechnik (also Zugabe von 1 Tropfen = 0, 1 M 2-MÄ zum Serum) durchgeführt.

II. Verhalten menschlicher Seren mit niederen SFT-Titern bei negativer KBR und mit hohen SFT-Titern bei positiver KBR gegen 2-Mercaptoäthanol

1. Unterschiede nach 2-MÄ-Behandlung von Seren mit niederen SFT- AK- Titern bei gleichzeitig negativer KBR

Als eine der häufigsten Titerkonstellationen werden nach dem von SABIN angegebenen Serumverdünnungsverfahren im SFT die niederen Werte bis 1:256 und 1:1000 als Grenzwerte festgestellt. Dabei ist die KBR fast ausschließlich negativ. Meist zeigen die Personen mit solchen Titern keine klinischen Erscheinungen einer Toxoplasmose. Toxoplasma- AK- Titer im angegebenen Bereich können aber bei Beginn oder Ende bzw. nach Ausheilung einer Toxoplasma-Infektion auftreten. Da der jeweilige Anteil der 19S- und 7S- AK am Beginn und Ende der Krankheit oder bei der latenten Infektion verschieden sein dürfte, wurden 143 einschlägige Seren auf das Vorhandensein solcher AK untersucht. Altersmäßig verteilen sich die Seren wie folgt: 65 Kinder, davon sind 52 Säuglinge (1 Stunde bis 11 Monate alt) und 13 Kinder (1 bis 15 Jahre alt), und 78 Erwachsene. Die Ergebnisse sind aus Tabelle 4 zu entnehmen.

Tabelle 4

Untersuchung menschlicher Seren mit niederen Toxoplasma-AK-Titern auf unterschiedliches Auftreten von 19S- und 7S-AK

Nr.des Serums	Alter des Patienten	Diagnose	SFT-Titer vor Behandlung mit MÄ	SFT-Titer nach Behandlung mit MÄ	Differenz von Titerstufen	KBR
1	Stunden	Fehlgeburt	64+	64	--	ø
2	Stunden	Zangengeburt	1000	256	1	ø
3	Stunden	Erythroblastose	64	negativ	keine 7S	ø
4	Stunden	Verd. auf Toxoplasmose	256	256	--	ø
5	Stunden	Verd. auf Toxoplasmose	1000	1000	--	ø
6	1 Tag	Erythroblastose	256	256	--	ø
7	1 Tag	Verd. auf Toxoplasmose	256	256	--	ø
8	1 Tag	Verd. auf Toxoplasmose	1000	1000	--	ø
9	1 Tag	Erythroblastose	256	256	--	ø
10	1 Tag	Toxoplasmose der Mutter SFT 16000	1000	256	1	ø
11	2 Tage	Erythroblastose	1000	1000	--	ø
12	2 Tage	Erythroblastose	1000	1000	--	ø
13	2 Tage	ABO-Unverträglichkeit	256	256	--	ø
14	3 Tage	Ikterus neonatorum	256	256	--	ø
15	3 Tage	ABO-Unverträglichkeit	64	negativ	keine 7S	ø

+ Zeichenerklärung: Zahlenangaben = reziproker Titerwert.

Nr.des Serums	Alter des Patienten	Diagnose	SFT-Titer vor Behandlung mit MÄ	SFT-Titer nach Behandlung mit MÄ	Differenz von Titerstufen	KBR
16	4 Tage	Erythro-blastose	1000	256	1	ø
17	4 Tage	Verd. auf Toxoplasmose	1000	1000	--	ø
18	4 Tage	Erythro-blastose	1000	1000	--	ø
19	5 Tage	Hyperbili-rubinämie	256	256	--	ø
20	5 Tage	Erythro-blastose	256	256	--	ø
21	6 Tage	Hyperbili-rubinämie	64	negativ	keine 7S	ø
22	6 Tage	Ikterus neonatorum	256	negativ	keine 7S	ø
23	6 Tage	Erythro-blastose	64	64	--	ø
24	6 Tage	Rh-Inkompa-tibilität	1000	1000	--	ø
25	10 Tage	Hydrocepha-lus	16	negativ	keine 7S	ø
26	11 Tage	Ikterus neonatorum	1000	1000	--	ø
27	11 Tage	Ikterus neonatorum	64	64	--	ø
28	14 Tage	Verd. auf Toxoplasmose	1000	1000	--	ø
29	15 Tage	Hydrocepha-lus	256	negativ	keine 7S	ø
30	16 Tage	ABO-Inkom-patibilität	256	negativ	keine 7S	ø
31	22 Tage	Meningoen-cephalitis	256	64	1	ø
32	1 Woche	Frühgeburt	256	256	--	ø
33	1 Woche	Hydrocepha-lus	1000	256	1	ø

Nr.des Serums	Alter des Patienten	Diagnose	SFT-Titer vor Behandlung mit MÄ	SFT-Titer nach Behandlung mit MÄ	Differenz von Titerstufen	KBR
34	1 Woche	Hydrocephalus	256	256	--	Ø
35	2 Wochen	unklares Exanthem	256	256	--	Ø
36	4 Wochen	Erythroblastose	256	256	--	Ø
37	4 Wochen	Verd. auf Toxoplasmose	256	256	--	Ø
38	6 Wochen	multiple Haematome	256	256	--	Ø
39	6 Wochen	Verd. auf Toxoplasmose	256	64	1	Ø
40	6 Wochen	Verd. auf Toxoplasmose	256	64	1	Ø
41	1 Monat	Verd. auf Toxoplasmose	1000	1000	--	Ø
42	1 Monat	Verd. auf Toxoplasmose	256	64	1	Ø
43	1 Monat	Hydrocephalus	64	negativ	keine 7S	Ø
44	1 Monat	Verd. auf Toxoplasmose	1000	negativ	keine 7S	Ø
45	1 Monat	Verd. auf Toxoplasmose	1000	1000	--	Ø
46	1 Monat	Hydrocephalus	256	256	--	Ø
47	2 Monate	Krampfanfälle	256	256	--	Ø
48	3 Monate	unklares Fieber	256	64	1	Ø
49	5 Monate	Hydrocephalus	16	negativ	keine 7S	Ø
50	7 Monate	Hydrocephalus	negativ	negativ	--	Ø
51	7 Monate	Hydrocephalus	256	256	--	Ø

Nr.des Serums	Alter des Patienten	Diagnose	SFT-Titer vor Behandlung mit MA	SFT-Titer nach Behandlung mit MA	Differenz von Titerstufen	KBR
52	10 Monate	Krampf-anfälle	256	negativ	keine 7S	ø
53	1 Jahr	Verd. auf Toxoplasmose	negativ	negativ	--	ø
54	2 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	64	16	1	ø
55	4 Jahre	Gehirn-schädigung	16	4	1	ø
56	4 Jahre	Lymphknoten-schwellung	1000	256	1	ø
57	4 Jahre	Encephalitis	256	256	--	ø
58	8 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	1000	256	1	ø
59	9 Jahre	Krampf-anfälle	256	negativ	keine 7S	ø
60	11 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	1000	256	1	ø
61	11 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	4000	1000	1	ø
62	11 Jahre	Krampf-anfälle	64	negativ	keine 7S	ø
63	11 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	1000	1000	--	ø
64	14 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	1000	1000	--	ø
65	15 Jahre	Chorio-retinitis	256	64	1	ø
66	18 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	256	64	1	ø
67	19 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	256	256	--	ø
68	19 Jahre	Totgeburt d. Kindes	256	256	--	ø
69	20 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	1000	256	1	ø
70	20 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	1000	64	2	ø

Nr.des Serums	Alter des Patienten	Diagnose	SFT-Titer vor Behandlung mit MÄ	SFT-Titer nach Behandlung mit MÄ	Differenz von Titerstufen	KBR
71	20 Jahre	Gravidität	1000	256	1	ø
72	21 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	1000	256	1	ø
73	21 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	1000	256	1	ø
74	23 Jahre	Toxoplasmose des Kindes?	1000	256	1	ø
75	23 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	256	64	1	ø
76	23 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	256	64	1	ø
77	24 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	1000	1000	--	ø
78	24 Jahre	Habitueller Abort	1000	64	2	ø
79	24 Jahre	Intrauteriner Fruchttod	1000	1000	--	ø
80	25 Jahre	Habitueller Abort	256	64	1	ø
81	25 Jahre	Habitueller Abort	256	64	1	ø
82	25 Jahre	Neuritis	1000	256	1	ø
83	25 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	1000	256	1	ø
84	25 Jahre	Habitueller Abort	16	negativ	keine 7S	ø
85	25 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	1000	256	1	ø
86	25 Jahre	Habitueller Abort	1000	1000	--	ø
87	25 Jahre	Habitueller Abort	256	256	--	ø
88	26 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	4000	4000	--	ø

Nr.des Serums	Alter des Patienten	Diagnose	SFT-Titer vor Behandlung mit MA	SFT-Titer nach Behandlung mit MA	Differenz von Titerstufen	KBR
89	26 Jahre	Habitueller Abort	1000	256	1	ø
90	26 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	256	64	1	ø
91	26 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	1000	1000	--	ø
92	26 Jahre	Habitueller Abort	64	64	--	ø
93	27 Jahre	Fehlgeburt	256	64	1	ø
94	27 Jahre	Tot- und Frühgeburten	4000	1000	1	ø
95	27 Jahre	Abort-neigung	1000	256	1	ø
96	27 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	1000	1000	--	ø
97	28 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	1000	256	1	ø
98	28 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	1000	1000	--	ø
99	28 Jahre	Habitueller Abort	64	negativ	keine 7S	ø
100	29 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	1000	256	1	ø
101	30 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	256	256	--	ø
102	30 Jahre	Abortus incompletus	256	negativ	keine 7S	ø
103	30 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	256	256	--	ø
104	31 Jahre	Habitueller Abort	256	256	--	ø
105	31 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	1000	256	1	ø
106	31 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	1000	256	1	ø

Nr.des Serums	Alter des Patienten	Diagnose	SFT-Titer vor Behandlung mit MÄ	SFT-Titer nach Behandlung mit MÄ	Differenz von Titerstufen	KBR
107	31 Jahre	Gravidität	256	256	--	ø
108	32 Jahre	Krampfanfälle des Kindes	256	256	--	ø
109	32 Jahre	Totgeburt	1000	256	1	ø
110	33 Jahre	Krampfanfälle des Kindes	4000	1000	1	ø
111	33 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	1000	256	1	ø
112	33 Jahre	Habitueller Abort	256	256	--	ø
113	34 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	256	negativ	keine 7S	ø
114	36 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	256	256	--	ø
115	36 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	256	256	--	ø
116	37 Jahre	Abort-neigung	256	negativ	keine 7S	ø
117	37 Jahre	Fehlgeburt	1000	1000	--	ø
118	37 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	1000	256	1	ø
119	38 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	256	256	--	ø
120	38 Jahre	Innenohr-schaden	1000	1000	--	ø
121	38 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	4000	1000	1	ø
122	38 Jahre	überstandene Toxoplasmose	1000	1000	--	ø
123	38 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	256	64	1	ø
124	39 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	1000	256	1	ø
125	39 Jahre	Abort-neigung	256	64	1	ø

Nr.des Serums	Alter des Patienten	Diagnose	SFT-Titer vor Behandlung mit MA	SFT-Titer nach Behandlung mit MA	Differenz von Titerstufen	KBR
126	39 Jahre	Intrauteriner Fruchttod	1000	256	1	ø
127	39 Jahre	Totgeburt	1000	256	1	ø
128	40 Jahre	Halsabszeß	1000	256	1	ø
129	41 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	1000	1000	--	ø
130	42 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	256	negativ	keine 7S	ø
131	43 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	1000	256	1	ø
132	45 Jahre	chronische Toxoplasmose?	1000	256	1	ø
133	46 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	1000	256	1	ø
134	51 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	256	negativ	keine 7S	ø
135	53 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	1000	1000	--	ø
136	54 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	1000	1000	--	ø
137	56 Jahre	Anämie	1000	16	3	ø
138	56 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	1000	256	1	ø
139	56 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	64	64	--	ø
140	58 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	256	256	--	ø
141	58 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	256	64	1	ø
142	59 Jahre	Virus-meningitis	1000	256	1	ø
143	59 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	4000	1000	1	ø

Zusammenfassung der tabellarisch aufgeführten Ergebnisse:

		keine 7S-AK	vor und nach Behandlung der Seren mit 2-MÄ gleiche SFT-Titer	Veränderungen ausgedrückt in Zahl der Titerstufen 1	2	3
I	52 Säuglinge	11	32	9	-	-
	13 Kinder	2	4	7	-	-
	65 Kinder insgesamt	13	36	16	-	-
II	78 Erwachsene	7	28	40	2	1
I + II		20	64	56	2	1

In den Seren mit niederen SFT-Titern bei gleichzeitig negativer KBR wurden nachgwiesen: a) entweder nur 2-MÄ-empfindliche 19S- AK; b) oder nur 2-MÄ-unempfindliche 7S- AK; c) oder 19S- und 7S- AK nebeneinander.

Die Aussage zu c) gilt allerdings mit einiger Einschränkung, da festgestellt wurde, daß die Differenz in der Menge 2-MÄ-empfindlicher und -unempfindlicher AK in der Regel nicht mehr als 2 Titerstufen, meist sogar nur eine Titerstufe, beträgt. Da Schwankungen um eine Titerstufe in der möglichen Fehlerbreite des SFT liegen, könnte es sich hier ebenfalls nur um 7S- AK handeln.

Statistische Auswertung:

(χ^2 - Test auf Unabhängigkeit zweier Merkmalsklassen :)

1) Nullhypothese H_o : Zwischen Säuglingen, Kindern und Erwachsenen besteht kein Unterschied bezüglich der mit 2-MÄ behandelten Seren.

Kontigenztafel

	k.7S	gl.Ti.	D1	D2	D3	
Säuglinge	11	32	9	0	0	52
Kinder	2	4	7	0	0	13
Erwachsène	7	28	40	2	1	78
	20	64	56	2	1	143

V = 21,021

Testschranke : $\chi^2_{0,99}$ = 20,090 bei 8 Freiheitsgraden.

Da $V > \chi^2_{0,99}$, kann die Nullhypothese mit einer Sicherheitswahrscheinlichkeit von 99 % abgelehnt werden. Das heißt, mit sehr großer Wahrscheinlichkeit besteht bei niederen Titern ein Unterschied zwischen Säuglingen, Kindern und Erwachsenen.

2) Nullhypothese H_o : Zwischen Säuglingen und Erwachsenen besteht kein Unterschied bezüglich der mit 2-MÄ behandelten Seren.

Kontingenztafel

	k.7S	gl.Ti.	D1	D2	D3	
Säuglinge	11	32	9	0	0	52
Erwachsene	7	28	40	2	1	78
	18	60	49	2	1	130

V = 19,341

Teschschranke : $\chi^2_{0,99}$ = 14,860 bei 4 Freiheitsgraden.

Da $V > \chi^2_{0,99}$, kann die Nullhypothese mit einer Sicherheitswahrscheinlichkeit von 99,5 % abgelehnt werden. Wir haben einen signifikanten Unterschied zwischen Erwachsenen und Säuglingen.

Somit besteht vor allem zwischen den Titern der Säuglinge und Erwachsenen ein Unterschied. So hatten 21 % der Säuglinge keine 7S- AK, dagegen nur 9 % der Erwachsenen. Andererseits aber wiesen die Säuglinge häufiger gleiche Titer 19S- und 7S- AK auf (62 %) als die Erwachsenen (36 %).

2. Unterschiede nach 2-MÄ-Behandlung von Seren mit hohen SFT-AK-Titern bei gleichzeitig positiver KBR

Da ein hoher SFT-Titer bei positiver KBR auf das mögliche Vorliegen einer Toxoplasmose hinweist, war hier festzustellen, inwieweit 19S- und 7S- AK beteiligt sind.

Die an 100 einschlägigen, ausgewählten Seren von 15 Kindern und 85 Erwachsenen ermittelten Befunde sind in Tabelle 5 zusammengestellt.

Tabelle 5

Untersuchung menschlicher Seren mit hohen Toxoplasma- AK-Titern auf unterschiedliches Auftreten von 19S- und 7S- AK

Nr.des Serums	Alter des Patienten	Diagnose	SFT-Titer vor Behandlung mit MA	SFT-Titer nach Behandlung mit MA	Differenz von Titerstufen	KBR
1	3 Tage	Ikterus neonatorum	4000	1000	1	40
2	9 Tage	Hydrocephalus	16000	16000	--	80
3	15 Tage	Hydrocephalus	16000	4000	1	10
4	3 Monate	Meningitis (Liquor)	16000	1000	2	40
5	1 Jahr	Kontrolle ++) (zuvor 260000)	16000	16000	--	Eigenhemmung
6	3 Jahre	Toxoplasmose	16000	4000	1	10
7	5 Jahre	Krampfanfälle (Liquor)	4000	1000	1	10
8	9 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	16000	1000	2	zweifelhaft
9	11 Jahre	Krämpfe	16000	1000	2	5
10	19 Jahre	Behandelte Toxoplasmose	16000	4000	1	40
11	20 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	4000	1000	1	10
12	24 Jahre	Toxoplasmose	16000	4000	1	40
13	24 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	16000	4000	1	5
14	25 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	16000	4000	1	20
15	26 Jahre	Toxoplasmose	16000	16000	--	80
16	29 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	16000	4000	1	zweifelhaft

++) Zahlenangaben in Klammern: Reziproker Titerwert bei vorher durchgeführtem SFT

Nr.des Serums	Alter des Patienten	Diagnose	SFT-Titer vor Behandlung mit MÄ	SFT-Titer nach Behandlung mit MÄ	Differenz von Titerstufen	KBR
17	30 Jahre	Toxoplasmose	16000	1000	2	10
18	30 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	16000	4000	1	40
19	30 Jahre	Habitueller Abort	16000	4000	1	5
20	30 Jahre	Totgeburt	16000	1000	2	10
21	30 Jahre	Abortus incompletus	16000	4000	1	20
22	31 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	16000	4000	1	10
23	34 Jahre	Kontrolle zuvor 6400	16000	negativ	keine 7S	10
24	34 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	16000	4000	1	40
25	34 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	16000	1000	2	5
26	35 Jahre	Gravidität	16000	4000	1	5
27	36 Jahre	Toxoplasmose	16000	4000	1	5
28	37 Jahre	Chorio-retinitis	16000	16000	--	10
29	38 Jahre	Toxoplasmose	16000	1000	2	10
30	40 Jahre	Kontrolle zuvor 4000	16000	4000	1	40
31	41 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	16000	16000	--	zweifel-haft
32	54 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	16000	4000	1	40
33	58 Jahre	BSG-Erhöhung	16000	16000	--	zweifel-haft
34	--	Toxoplasmose	16000	16000	--	10
35	--	Verd. auf Toxoplasmose	16000	16000	--	10

Nr.des Serums	Alter des Patienten	Diagnose	SFT-Titer vor Behandlung mit MA	SFT-Titer nach Behandlung mit MA	Differenz von Titerstufen	KBR
36	--	Kontrolle zuvor 4000	16000	4000	1	10
37	--	Verd. auf Toxoplasmose	16000	4000	1	20
38	--	Verd. auf Toxoplasmose	16000	16000	--	Eigen-hemmung
39	--	Encephalitis	16000	4000	1	5
40	--	Verd. auf Toxoplasmose	16000	4000	1	10
41	--	Verd. auf Toxoplasmose	16000	4000	1	10
42	--	Verd. auf Toxoplasmose	16000	4000	1	40
43	--	Verd. auf Toxoplasmose	16000	4000	1	40
44	4 Monate	Toxoplasmose Blut Liquor	 64000 64	 16000 negativ	 1 keine 7S	 40 Ø
45	8 Monate	Hydrocepha-lus	64000	16000	1	--
46	2 Jahre	Toxoplasmose zuvor	64000	16000	1	40
47	15 Jahre	Lymphadenitis	64000	16000	1	40
48	21 Jahre	Toxoplasmose (zuvor 16000)	64000	64000	--	5
49	21 Jahre	Gravidität	64000	4000	2	10
50	22 Jahre	Kontrolle (zuvor 64000)	64000	64000	--	nicht verlangt
51	23 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	64000	1000	3	10
52	24 Jahre	Fehlgeburt	64000	16000	1	40
53	25 Jahre	Toxoplasmose (zuvor 260000 und 16000)	64000	16000	1	20

Nr.des Serums	Alter des Patienten	Diagnose	SFT-Titer vor Behandlung mit MÄ	SFT-Titer nach Behendlung mit MÄ	Differenz von Titerstufen	KBR
54	25 Jahre	Toxoplasmose	64000	1000	3	40
55	25 Jahre	Toxoplasmose	64000	4000	2	20
56	25 Jahre	Kontrolle (zuvor 64000)	64000	64000	--	40
57	26 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	64000	16000	1	20
58	28 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	64000	16000	1	40
59	28 Jahre	Fehlgeburt	64000	4000	2	20
60	28 Jahre	Mutter Toxoplasmose? (Kind 16000)	64000	4000	2	40
61	28 Jahre	mehrfache Fehlgeburt	64000	4000	2	5
62	34 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	64000	4000	2	40
63	41 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	64000	16000	1	80
64	--	Verd. auf Toxoplasmose	64000	16000	1	40
65	--	Toxoplasmose	64000	16000	1	nicht verlangt
66	--	Encephalitis	64000	4000	2	5
67	--	Verd. auf Toxoplasmose	64000	16000	1	40
68	--	Verd. auf Toxoplasmose	64000	4000	2	10
69	--	Verd. auf Toxoplasmose	64000	16000	1	nicht verlangt
70	--	Verd. auf Toxoplasmose	64000	16000	1	40
71	--	Toxoplasmose	64000	4000	2	40
72	--	Verd. auf Toxoplasmose	64000	64000	--	40

Nr.des Serums	Alter des Patienten	Diagnose	SFT-Titer vor Behandlung mit MA	SFT-Titer nach Behandlung mit MA	Differenz von Titerstufen	KBR
73	1 Jahr	Verd. auf Toxoplasmose	260000	16000	2	5
74	13 Jahre	Tumor,Verd.a. Toxoplasmose	260000	4000	3	160
75	16 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	260000	16000	2	160
76	16 Jahre	chronische Toxoplasmose	260000	64000	1	40
77	16 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	260000	64000	1	40
78	19 Jahre	Toxoplasmose	260000	16000	2	160
79	24 Jahre	Toxoplasmose (zuvor 4000 und 16000)	260000	4000	3	20
80	25 Jahre	Kontrolle (zuvor 16000)	260000	16000	2	320
81	25 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	260000	4000	3	40
82	26 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	260000	4000	3	40
83	28 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	260000	16000	2	10
84	28 Jahre	Toxoplasmose (zuvor 64000 und 260000)	260000	4000	3	40
85	--	Toxoplasmose	260000	16000	2	80
86	32 Jahre	Kontrolle (zuvor 260000)	260000	16000	2	20
87	36 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	260000	260000	--	40
88	39 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	260000	16000	2	Eigen-hemmung
89	43 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	260000	16000	2	10
90	48 Jahre	Verd. auf Toxoplasmose	260000	16000	2	80

Nr.des Serums	Alter des Patienten	Diagnose	SFT-Titer vor Behandlung mit MÄ	SFT-Titer nach Behandlung mit MÄ	Differenz von Titerstufen	KBR
91	49 Jahre	Toxoplasmose (zuvor 4000)	260000	16000	2	nicht verlangt
92	53 Jahre	Lymphome, unklare Temperatur	260000	64000	1	80
93	--	Kontrolle (zuvor 64000 und 260000)	260000	16000	2	40
94	--	Toxoplasmose	260000	260000	--	40
95	--	Verd. auf Toxoplasmose	260000	16000	2	nicht verlangt
96	--	Verd. auf Toxoplasmose	260000	64000	1	40
97	--	Verd. auf Toxoplasmose	260000	4000	3	40
98	--	Toxoplasmose	260000	16000	2	80
99	--	Verd. auf Toxoplasmose	260000	64000	1	40
100	--	Verd. auf Toxoplasmose	260000	260000	--	40

Zusammenfassung der tabellarisch aufgeführten Ergebnisse:

	keine 7S-AK	vor und nach Behandlung der Seren mit 2-MÄ gleiche SFT-Titer	Veränderungen ausgedrückt in Zahl der Titerstufen 1	2	3
15 Kinder	-	2	8	4	1
85 Erwachsene	1	14	37	26	7
Insgesamt	1	16	45	30	8

Anzahl der Titer		keine 7S-AK	vor und nach Behandlung der Seren mit 2-MÄ gleiche SFT-Titer	Veränderungen ausgedrückt in Zahl der Titerstufen 1	2	3
1 : 16000	43	1	9	26	7	-
1 : 64000	29	-	4	14	9	2
1 : 260000	28	-	3	5	14	6
Insgesamt		1	16	45	30	8

Aus diesen Befunden läßt sich folgendes entnehmen:

Die Seren mit hohen SFT-Titern enthalten im Gegensatz zu den Seren mit niederen SFT-Titern überwiegend 7S- AK. In 16 % der Proben waren die Titer vor und nach Behandlung der Seren gleich. Inwieweit es sich hierbei ausschließlich um 7S- AK handelt, läßt sich allerdings mit der angewandten Methodik nicht eindeutig feststellen. Erheblich häufiger als bei Seren mit niederen SFT-Titern waren bei dieser Gruppe die Titerdifferenzen nach Behandlung mit 2-MÄ. Titerwerte, die bei 1 : 260 000 lagen, zeigten meist den stärksten Abfall bis zu 3 Titerstufen. SFT-Titer von 1 : 16000 und 1 : 64000 gaben nach 2-MÄ-Behandlung schon weniger breite Titerunterschiede.

Statistische Auswertung:

(χ^2 - Test auf Unabhängigkeit zweier Merkmalsklassen :)

1) Nullhypothese H_o : Zwischen den Titerkonstellationen 1 : 16000, 1 : 64000 und 1 : 260 000 besteht kein Unterschied bezüglich der Titerdifferenzen

Kontingenztafel

	k. 7S	gl. Ti.	D1	D2	D3	
1 : 16000	1	9	26	7	0	43
1 : 64000	0	4	14	9	2	29
1 : 260000	0	3	5	14	6	28
	1	16	45	30	8	100

V = 25, 732

Testschranke : $\chi^2_{0,99}$ = 21, 955 bei 8 Freiheitsgraden.

Wiederum kann H_o mit der sehr hohen Sicherheitswahrscheinlichkeit von 99, 5 % abgelehnt werden, da $V > \chi^2_{0,995}$.

Somit besteht zwischen den Titerkonstellationen ein signifikanter Unterschied.

2) Nullhypothese H_o : Zwischen Erwachsenen und Kindern besteht kein Unterschied bezüglich der mit 2-MÄ behandelten Seren.

Kontingenztafel

	k. 7S	gl. Ti.	D1	D2	D3	
Kinder	0	2	8	4	1	15
Erwachsene	1	14	37	26	7	85
	1	16	45	30	8	100

V = 0, 6318

Testschranke : $\chi^2_{0,005} = 7,779$ bei 4 Freiheitsgraden.

Da hier V sogar weitaus kleiner ist als die 90 %-Testschranke, kann von Ablehnung der Nullhypothese keine Rede sein. Das bedeutet nicht, daß H_o deshalb richtig ist, aber wir können vermuten, daß der Unterschied sehr geringfügig ist, falls überhaupt vorhanden.

Hohe Titer zeigen somit bei Kindern und Erwachsenen keinen signifikanten Unterschied bezüglich der mit 2-MÄ nachweisbaren AK.

Wiederum konnten, wie schon unter Abschnitt II, 1 geschildert, drei AK-Titerkombinationen nachgewiesen werden :

a) nur 19S- AK, b) nur 7S- AK und c) 19S- und 7S- AK zusammen.

III. Titerverlauf hinsichtlich der 2-MÄ-empfindlichen und -resistenten AK bei vermuteter Toxoplasmose des Menschen

Etwaige Gesetzmäßigkeiten in der AK- Bindung bei einer Toxoplasma-Infektion lassen sich nur durch Titerverlaufsstudien in gewissen Abständen ermitteln. Die Ergebnisse in Abschnitt II stellen jeweils nur eine Momentaufnahme aus dem Ablauf des immunbiologischen Geschehens dar. Obwohl die zu dieser Arbeit herangezogenen Seren fast ausschließlich von Patienten stammen, ist bei der Beurteilung der serologischen Ergebnisse zu berücksichtigen, daß in nur wenigen Fällen das Stadium der Krankheit (sofern überhaupt davon gesprochen werden kann) bekannt war. Im einzelnen war zu prüfen, ob sich bei wiederholter Kontrolle des Serums Gesetzmäßigkeiten im Titerverlauf hinsichtlich 2-MÄ-empfindlicher und -resistenter Toxoplasma-AK zeigen. Zur Gegenüberstellung der serologischen Ergebnisse mit dem klinischen Verlauf wurden außerdem 6 Krankengeschichten herangezogen, von denen wir 5 der Universitäts Kinderklinik Würzburg (Dir. Prof. Dr. Ströder) verdanken. Die wichtigsten Daten sind in Tabelle 6 zusammengefaßt.

Anm.: Die klinische Auswertung der Krankengeschichten erfolgte unter Hilfe von Herrn Prof. Dr. Ströder, dem auch auf diesem Weg aufrichtig gedankt wird.

Tabelle 6

Titerverläufe hinsichtlich 2-MÄ-empfindlicher und -resistenter AK bei vermuteter Toxoplasmose des Menschen.

Nr. des Serums	Alter des Patienten	Diagnose		Erstuntersuchung	2.	3.	4.
				11.1.1966	5.2.1966	18.5.1966	
1	-	Verdacht auf Toxoplasmose	KBR	80+)	40	160	
			SFT	16000	16000	64000	
			MÄ	4000	4000	4000	
				9.5.1966	7.6.1966	1.7.1966	
2	-	Verdacht auf Toxoplasmose	KBR	10	20	5	
			SFT	4000	4000	4000	
			MÄ	1000	1000	1000	
				24.5.1966	24.6.1966	1.7.1966	
3	30 Jahre	Aborte	KBR	40	80	40	
			SFT	16000	64000	16000	
			MÄ	4000	4000	4000	
				10.2.1967	17.3.1967	11.4.1967	
4	6 Monate	Verdacht auf Toxoplasmose	KBR	5	10	ø	
			SFT	16000	64000	4000	
			MÄ	4000	4000	4000	
				6.8.1966	11.10.1966	7.4.1967	
5	27 Jahre	blind geborenes Kind	KBR	ø	5	ø	
			SFT	1000	4000	1000	
			MÄ	256	256	256	
				4.6.1966	29.7.1966	4.10.1966	
6	27 Jahre	Verdacht auf Toxoplasmose	KBR	ø	ø	5	
			SFT	16000	16000	1000	
			MÄ	4000	4000	1000	
				11.8.1966	18.8.1966	15.9.1966	
7	6 Jahre	Cerebralschaden	KBR	10	40	5	
			SFT	16000	64000	16000	
			MÄ	4000	4000	1000	

+) Die Zahlenangaben sind reziproke Titerwerte.

Nr.des Serums	Alter des Patienten	Diagnose		Erstuntersuchung	2.	3.	4.
				18.7.1966	30.8.1966	12.9.1966	
8	31 Jahre	Abort	KBR	10	5	5	
			SFT	4000	4000	4000	
			MÄ	1000	1000	1000	
				28.2.1966	27.4.1966	12.7.1966	
9	29 Jahre	Abort	KBR	5	zweifelhaft	ø	
			SFT	1000	1000	1000	
			MÄ	256	256	256	
				7.4.1966	8.5.1966	24.5.1966	7.6.1966
							Kind 1 Tag
10	27 Jahre	Abort neigung	KBR	5	5	ø	5
			SFT	1000	4000	256	1000
			MÄ	256	256	256	1000
				7.10.1966	27.1.1967	10.5.1967	21.4.1967
11	29 Jahre	Aborte	KBR	20	20	10	5
			SFT	16000	16000	16000	64000
			MÄ	4000	4000	16000	64000
				21.6.1966	14.3.1967	11.4.1967	21.4.1967
12	34 Jahre	Aborte	KBR	ø	10	10	10
			SFT	64	16000	64000	64000
			MÄ	ø	1000	1000	1000
				8.11.1966	12.1.1967	8.2.1967	8.2.1967
							Liquor
13	23 Jahre	Verdacht auf Toxo-	KBR	zweifelhaft	zweifelhaft	ø	ø
			SFT	4000	4000	4000	ø
		plasmose	MÄ	1000	256	256	ø
				8.11.1966	25.12.1966		
14	-	Verdacht auf Toxo-	KBR	40	20		
			SFT	64000	4000		
		plasmose	MÄ	4000	4000		
				30.9.1966	30.11.1966	30.11.1966	
						Liquor	
15	-	Verdacht auf Toxo-	KBR	80	40	ø	
			SFT	260000	260000	64	
		plasmose	MÄ	4000	16000	64	

Aus den 6 Krankengeschichten ist folgendes ersichtlich:

Fall Nr. 16, Hans Martin K. geb. am 16.6.1966

KLINISCHER BEFUND				SEROLOGISCHER BEFU	
				SFT-Titer	
Anamnese	Therapie	Datum	KBR	vor Behandlung	nach mit 2-M
2. Kind gesunder Eltern, Geburt und Schwangerschaft normal. Seit Geburt Mikrophthalmus und Zunahme des Kopfumfanges, häufig Schreikrämpfe	Vorstellung in der Kinderklinik: Craniotabes beiderseits, Hydrocephalus, Mikrophthalmus links mit Linsentrübung und atrophischer Iris.	.....	15.11.66		
	Daraprim-Supronal	29.11.66	10	16000	4000
	Daraprim-Supronal	16.12.66	ø	16000	100
SFT vom Serum der	Mutter	16.12.66	?	4000	1000
	Daraprim-Supronal	30.12.66			
	Daraprim-Supronal	9. 1.67			
	Spitz-Holder-Drainage	16. 1.67			
	Supronal-kur	17. 4.67	10	260000	4000
		3. 5.67	ø	64	ø

Zusammenfassung: Pat. H.M.K. bietet an Hand der klinischen Befunde mit Hydrocephalus, pathologischen Augenveränderungen und meningalen Reizerscheinungen das Bild einer konnatalen Toxoplasmose. Der erste SFT wurde 5 1/2 Monate post partum durchgeführt, wobei sich neben einem 19S- auch schon ein deutlicher 7S- AK-Titer manifestiert hatte. Unter Daraprim-Supronal änderten sich die SFT-Titer kaum; doch wurde die KBR negativ. Nach einer Spitz-Holder-Drainage stiegen im SFT die 19S- AK auf Höchstwerte, während der 7S- AK-Titer annähernd gleich blieb; die KBR fiel wieder positiv aus. Der Patient wird weiter beobachtet.

Fall Nr. 17, Michael S. geb.am 30.12.1962

Anamnese	KLINISCHER BEFUND	Therapie	Datum	SEROLOGISCHER BEFUND KBR	SFT-Titer vor Behandlung	SFT-Titer nach mit 2-MÄ
8.Kind gesunder Eltern, Geburt und Schwangerschaft komplikationslos. 2 Geschwister an Krampfanfälle verstorben. Normal entwikkelter und gesunder Säugling. Ostern 1963 hohes Fieber und unklare Bronchitis.	Einweisung in die Kinderklinik: Mäßiger AZ, hohes Fieber und Erbrechen, Dyspnoe. Im Blutbild Leukozytose mit LV. Bild einer Bronchopneumonie.	.....	18.6.63			
	Erneute Einweisung im:	.....	Januar 1967		(Blut)	
	Schlechter AZ Kind stupid, hyperagil und agressiv. Hydrocephalus internus, Netzhautveränderungen, Krampfanfälle.		24.2.67	5	64000	4000
					(Liquor)	
		Daraprim Supronal	24.2.67	∅	64	∅
					(Blut)	
			28.4.67	∅	16000	4000
					(Liquor)	
			28.4.67	∅	16	∅
	SFT vom Serum der Mutter		7.3.67	∅	1000	1000

Zusammenfassung: Bei einem gesund geborenen, normal entwickelten 5-jährigen Kind wird nach einer unklaren Erkrankung im ersten Lebensjahr der klinische Verdacht auf eine Toxoplasmose geäußert, nachdem sich Krämpfe und beiderseitige Retinitis eingestellt haben. Die Daraprim-Supronalbehandlung hat bisher einen geringen Einfluß auf das weit fortgeschrittene Krankheitsbild gehabt, und die 19S- und 7S- AK-Titer änderten sich kaum. Der Fall ist noch in Beobachtung.

Fall Nr. 18, Karl L., 46 Jahre alt, Tierpfleger

KLINISCHER BEFUND			SEROLOGISCHER BEF			
					SFT-Titer	
Anamnese		Therapie	Datum	KBR	vor Behandlung	nac mit 2
Der Patient entblutet Meerschweinchen, Kaninchen und Schafe aber auch Toxoplasma-infizierte Kaninchen für serologische Versuchszwecke.	Hohes Fieber mit leichter Benommenheit	keine	20.12.66			
	Erneuter Fieberschub ohne begleitende Symptome		15. 1.67			
			20. 1.67	80	64000	40
			1. 2.67	80	64000	160
			3. 3.67	160	260000	260
			9. 5.67	20	16000	16

Zusammenfassung: Der erwachsene Patient zeigt einen klassischen Infektionsverlauf ohne Behandlung. Die 19S- AK- geht der 7S-AK-Bildung voraus. Mit großer Wahrscheinlichkeit liegt eine Laborinfektion vor.

Fall Nr. 19, Waltraud F. geb. 1941

KLINISCHER BEFUND			SEROLOGISCHER BEFUND		
				SFT-Titer	
Anamnese	Therapie	Datum	KBR	vor Behandlung	nach mit 2-MÄ
Junge Frau mit Abortneigung	Im 4. Schwangerschaftsmonat stationäre Behandlung in der Frauenklinik	18.5.66	10	1000	1000
	.....	27.5.66			
	Unterleibsschmerzen und Wadenkrämpfe				
	Supronalkur	31.5.66			
		7.6.66	10	16000	1000
		14.6.66	10	16000	1000
	Supronalkur	5.7.66			
		12.7.66	∅	16000	1000
		6.8.66	∅	1000	1000
	Entbindung eines Jungen unter Manualhilfe nach Veit Smellie	23.9.66	?	1000	1000
	.....	27.9.66			
	Außer einer linksseitigen Hüftdysplasie ist der Junge normal entwickelt	28.9.66	∅	4000	1000
	SFT vom Blut des Kindes	28.9.66	10	4000	256

Der mit Placentamaterial und Nabelschnurblut vom 27.9.66 bis 24.1.67 angesetzte Tierversuch auf Toxoplasmen verlief negativ.

Zusammenfassung: Der Titerverlauf zeigt vom 4. bis zum 9. Schwangerschaftsmonat trotz der massiv durchgeführten Supronalkuren verhältnismäßig konstante Werte. Lediglich die 19S- AK steigen vorübergehend gering an. Offenbar handelt es sich hier um einen chronischen Verlauf einer Toxoplasmose. Es fällt auf, daß der KBR-Titer der Mutter bei mittleren SFT-Werten ante partum negativ war, während die KBR mit Nabelschnurblut bei 1 : 10 positiv ausfiel.

Fall Nr. 20, Gudrun F., geb. 1960

KLINISCHER BEFUND				SEROLOGISCHER BEFUND		
					SFT-Titer	
Anamnese		Therapie	Datum	KBR	vor Behandlung	nach mit 2-MÄ
Schwangerschaft und Geburt komplikationslos. Mit 1 1/2 Jahren Sturz von der Treppe, bewußtlos. Im August 1966 an Meningitis erkrankt. Nach Behandlung mit Megacillin Besserung. Im November 1966 unerträgliche Kopfschmerzen mit Erbrechen. Nach Behandlung mit Megacillin nur vorübergehende Besserung	Einweisung in die Kinderklinik: Hohes Fieber, Ataxie, Myocarditis, Augenmuskelstörung und Stauungspapille rechts. Hydrocephalus internus, das EEG deutet auf Krampfherd links temporo-parietal hin. Röntgenaufnahme stellt einen Herd im Bereich der hinteren Schädelgrube dar. Verdacht auf Toxoplasmagranulom.	.....	24.11.66			
		Daraprim-Supronal (Rückgang des Fiebers)	29.11.66	10	64000	4000
		Supronal, Spitz-Holder-Drainage (Rückgang der Ataxien und Stauungspapille)	22.12.66	10	64000 (Liquor)	4000
			28.12.66	∅	256	∅
			21. 1.67	10	64000	4000
			27. 1.67	∅	16000	4000
			28. 2.67	∅	4000	4000
			5. 5.67	∅	1000	256

Zusammenfassung: Im vorliegenden Fall muß trotz der keinesfalls typischen Symptomatologie eine Toxoplasma-Infektion angenommen werden. Der SFT-Titerverlauf zeigt während der ganzen Beobachtungszeit konstante 7S- AK-Titer, die deutlich unter den für die 19S- AK gefundenen Werte liegen. Im Liquor fand sich ein relativ hoher 19S- AK-Titer bei Fehlen von 7S- AK, was darauf hindeuten könnte, daß sich zu diesem Zeitpunkt ein lokaler Prozeß abspielte. Ob der röntgenologisch dargestellte Herd in der hinteren Schädelgrupe hierfür verantwortlich war, bleibt ungeklärt. Auf Grund der gefundenen Serumwerte ist eine Toxoplasmose wahrscheinlich, zumal innerhalb eines Jahres bei klinischer Besserung die 19S- und 7S- Titer im SFT deutlich zurückgingen und die KBR nach einer Periode der Schwankungen endgültig negativ wurde. Die akuten klinischen Erscheinungen sind bei diesem Patienten vielleicht teilweise Folgeerscheinungen der (ätiologisch ungeklärten) Meningitis, denn trotz Chemotherapie trat erst nach chirurgischer Behandlung eine sofortige Besserung ein.

Fall Nr. 21, Thomas G., geb. am 31. 7. 1963

KLINISCHER BEFUND			SEROLOGISCHER BEFUND			
Anamnese		Therapie	Datum	KBR	SFT-Titer vor Behandlung	SFT-Titer nach mit 2-MÄ
1. Kind gesunder Eltern. Geburt 2 Tage nach Termin in Frauenklinik Hannover. Wegen Asphyxien wird das Neugeborene in die Kinderklinik verlegt. Im Dezember 1964 wegen zunehmender Spastik Aufnahme in die Kinderklinik Erlangen. Im Sommer 1965 hohes Fieber mit Krämpfen. Im August 1966 erneut hohes Fieber mit Husten, Erbrechen und zunehmenden Krämpfen.	Einweisung in die Kinderklinik Würzburg: Reduzierter AZ, Halslymphknotenschwellungen, Knochendeformierung an Thorax, Extremitäten und Schädel mit Kieferanomalien. Osteoporose der Metaphysen, totale Opticusatrophie. Spastische Tetraplegie. Pneuencephalographie ergibt erweitertes Ventrikelsystem mit Septum-pellucidum-Cyste. Erneute Aufnahme in die Kinderklinik Würzburg:		11. 1. 66	∅	∅	∅
		Daraprim-Supronal	2. 6. 66	80	260000	1000
			19. 7. 66	40	4000	1000
		.....	August 1966			
			10. 8. 66	10	16000	1000
		Daraprim-Supronal	21. 10. 66	40	16000	4000
		.....	Februar 1967			
		Daraprim- als Dauertropfinfusion gegeben	2. 2. 67	80	260000 (Liquor)	16000
			21. 2. 67	∅	16	∅
			7. 4. 67	80	260000	64000
			25. 4. 67	80	64000 (Liquor)	4000
			25. 4. 67	∅	64	64

Zusammenfassung: Das klinische Bild ist durch Fieber, Krämpfe, Knochenverformungen, Augenerkrankungen, Lymphknotenschwellungen, Tetraplegie und Hydrocephalie gekennzeichnet. Symptome, die eine kongenitale Toxoplasmose nicht ausschließen. Der erste 3/4 Jahre nach der Geburt durchgeführte SFT verlief jedoch negativ, so daß auch der Verdacht nicht endgültig erhärtet ist. Erst 6 Monate später wird ein hoher SFT-Titer von überwiegend IgG- AK gebildet, während die IgM- AK einen relativ niederen Wert aufweisen. Nach Daraprim-Sulfonamidbehandlung kommt es zu einem Abfall der IgG- AK und des IgM-Titers, der IgM- AK-Titer bleibt auf der Höhe der Vorbefunde. Später erfolgt bei klinischer Verschlechterung trotz Chemotherapie eine deutliche Zunahme der Titer, die nach Monaten wieder etwas absinken. Möglicherweise hat es sich hier um ein Rezidiv gehandelt. Auch dieser Fall wird weiter beobachtet.

Anm.: Die erwähnten Krankengeschichten konnten auf freundliche Genehmigung des Vorstandes der Universitäts-Kinderklinik Würzburg, Herrn Prof. Dr. Schöbel, eingesehen werden.

Die an Hand der Krankengeschichten erörterten serologischen Ergebnisse bringen folgendes zum Ausdruck:

Wenn 7S- AK nachzuweisen sind, kann man sie in den folgenden Kontrollen stets weiterhin finden. Die 7S- AK-Titer weisen im Gegensatz zu den 19S- AK lange Zeit konstante Werte auf. Sie reagieren auf Veränderungen der Krankheitslage, z.B. im Sinne einer akuten Exacerbation, recht träge, während die 19S- AK regelmäßig ziemlich schnell ansteigen. Eine Erhöhung der 19S- AK geht nicht mit einer entsprechenden Erhöhung der 7S- AK-Titer einher. Auch gehen Schwankungen der 19S- AK-Titer im SFT denen der KBR-Titer nicht unbedingt konform.

Die Resultate der bei 2 Patienten durchgeführten Liquoruntersuchungen zeigten (trotz hoher 19S- und 7S- AK-Titer im Serum) lediglich niedere 19S- AK-Titer. So lagen bei Patient Nr. 17 Serumwerte mit einem SFT-Titer von 1 : 64000 (nach Behandlung mit 2-MÄ 1 : 4000), einem KBR-Titer von 1 : 5 und zu gleicher Zeit Liquorwerte mit einem SFT-Titer von 1 : 64 (nach Behandlung mit 2-MÄ negativ) und negativer KBR vor. Bei Fall Nr. 20 konnte im Serum ein SFT-Titer von 1 : 64000 (nach Behandlung mit 2-MÄ 1 : 4000) und ein negativer KBR-Titer, im Liquor zugleich ein SFT-Titer von 1 : 256 (nach Behandlung mit 2-MÄ negativ) und eine negative KBR festgestellt werden.

IV. DISKUSSION

Unter Berücksichtigung der bisher festgestellten Gesetzmäßigkeiten in der Bildung und Bedeutung der 19S- und 7S- AK bei verschiedenen bakteriellen und viralen Infektionen (5, 16, 19, 20, 29, 35) soll an Hand der vorliegenden Untersuchungsergebnisse eine mögliche Bedeutung der AK-Differenzierung bei der bisher überwiegend serologisch geübten Toxoplasmose-Diagnostik erörtert werden. Mit einer solchen AK-Differenzierung wird im Grunde der Versuch einer immunologischen Deutung der Toxoplasma-Titer unternommen, und zwar unabhängig vom meist unklaren klinischen Befund oder der verschiedenen Einteilungsprinzipien.

Im Rahmen der eigenen Untersuchungen interessierte zunächst die Empfindlichkeit der 7S- AK gegenüber verschiedenen 2-ME-Konzentrationen. Die 7S- AK der meisten Seren mit niederen SFT-Titern erwiesen sich als wesentlich empfindlicher gegenüber höheren 2-ME-Konzentrationen als 7S- AK bei hohen SFT-Titern. Bei einigen Seren mit niederen Titern blieben jedoch die 7S- AK gegen hohe 2-ME-Konzentrationen resistent. Demgegenüber verhielten sich die Toxoplasma-AK in Seren mit hohen SFT-Titern einheitlich gegen steigende 2-ME-Konzentrationen. Somit bestehen einmal im Bereich der niederen SFT-Titer und zum anderen zwischen niederen und hohen SFT-Titern Unterschiede in der AK-Empfindlichkeit gegenüber verschiedenen 2-ME-Konzentrationen. Hieraus lassen sich Zusammenhänge zur unterschiedlichen Bildung oder engeren Typisierung der 7S- AK vorerst nicht erkennen. Dem decken sich diese Feststellungen mit den Beobachtungen von STERZL et al. (32), wonach sich die ersten, bei neugeborenen Schweinen gebildeten 7S- AK empfindlicher gegen hohe 2-ME-Konzentrationen verhielten als die später bei diesen jüngeren nachweisbaren 7S- AK. Weiterhin stellten

diese Autoren bei Hyperimmunseren nach Behandlung mit erhöhter 2-MÄ-Konzentration unveränderte 7S- AK-Titer fest. Nach BENACERRAF (13) lassen sich bei Meerschweinchen zwei verschiedene 7S- Gamma-Globuline nachweisen, von denen sich das 7S-γ_2-Globulin als das komplementfixierende III-Fragment des 7S- Moleküls erwies. Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang auch die Beobachtung von STYK und HANA (33) über den Nachweis eines 2-MÄ-empfindlichen 7S- Antiphagen-Typs beim Kaninchen. Inwieweit nun die Untersuchungen der Toxoplasma-AK mit Hilfe der 2-MÄ-Konzentration Vergleiche mit Ergebnissen anderer Untersucher unter Verwendung anderer Antigene zulassen, müßte mit anderen Verfahren (wie z.B. AK-Differenzierung nach Fraktionierung mit Sephadex G-200 oder in der Ultrazentrifuge) noch weiter geprüft werden. Ob nun die festgestellte erhöhte 2-MÄ-Resistenz eines Teils der 7S- Toxoplasma-AK gleichbedeutend mit einer erhöhten Immunität ist, bleibt dahingestellt.

Bei den durchgeführten Untersuchungen mit steigenden 2-MÄ-Konzentrationen zeigte sich ferner, daß der Ablauf des SFT selbst bei sehr hohen 2-MÄ-Konzentrationen nicht wesentlich gestört wird. Obgleich 2-MÄ ein starkes Reduktionsmittel ist, das bekanntlich zur Entfärbung des Methylenblaus führt, kam es noch zu einer Anfärbung der Toxoplasmen.

Die diagnostische Verwertbarkeit der mit 2-MÄ differenzierten Toxoplasma- AK-Titer hängt bisher im wesentlichen vom klinischen Befund ab. Bekanntlich lassen sich vom klinischen Standpunkt eine akute, eine chronische und eine latente Verlaufsform der Toxoplasmose unterscheiden. Bisher war es nicht möglich, mittels des SFT diese drei Formen scharf gegeneinander abzugrenzen, und es blieb dem Kliniker überlassen, die serologischen Befunde zu deuten. Die Toxoplasmose führt im Gegensatz zu vielen anderen Infektionskrankheiten zu lange

Zeit im Serum nachweisbaren AK-Titern. Demgegenüber finden sich bei anderen Infektionen, wie der Listeriose und den Salmonellosen, meist nur kurzlebige Serum-AK-Titer (14, 28). Die meisten Personen mit nachweisbaren Toxoplasma-AK-Titern, nach ELIAS (8) : 31,8 %, sind klinisch gesund oder latent infiziert. Da aber nur ein Teil der latent Toxoplasma-infizierten Patienten klinisch als infektionskrank erkennbar ist, bleibt der Kliniker letztlich auf den serologischen Befund angewiesen (11). Die Schwierigkeit der Deutung serologischer Befunde wird in der Toxoplasmose-Diagnostik besonders deutlich bei dem am häufigsten erhobenen serologischen Befund eines positiven SFT in der Serumverdünnung 1 : 256 bei negativer KBR und gleichzeitigem Fehlen klinischer Symptome. Die Deutung dieser serologisch-klinischen Konstellation ist weitgehend subjektiv und variiert von "chronischer Toxoplasmose" (2), "latenter Toxoplasma-Infektion" (15, 18) bis zur Annahme des fraglichen Beginns oder Ende einer Toxoplasmose (22).

Innerhalb der Toxoplasmose-Diagnostik bereitet das Erkennen der Säuglings- bzw. Neugeborenen-Toxoplasmose unter Berücksichtigung der Toxoplasma-AK insofern Schwierigkeiten, als bei Neugeborenen zunächst nur die passiv übertragenen AK nachgewiesen werden. In den eigenen Untersuchungen zeigte sich, daß bei Säuglingen die verschiedensten 19S- und 7S- AK-Konstellationen vorliegen können. In 21 % der Fälle gelang nur der Nachweis von 19S- AK. Die übrigen Säuglinge verfügten entweder ausschließlich über 2-MÄ-unempfindliche 7S- AK oder zeigten 7S- und 19S- AK nebeneinander. Wenn beim Säugling dem Vorhandensein von 7S- AK dieselbe immunbiologische Bedeutung zukommt wie bei der tierexperimentellen Toxoplasmose (31), dann sind bei Säuglingen (von Müttern mit nicht einwandfrei geklärter Toxoplasmose) verschieden immunbiologische Reaktionslagen gegenüber einer Toxoplasma-Infektion zu erwarten: Nach REMINGTON und

MILLER (24) handelt es sich im Falle des alleinigen Vorkommens von 19S- AK um die akute Phase der kongenitalen Toxoplasmose. 7S- Toxoplasma-AK gelten nach diesen Autoren als pathognostisch für eine chronische Toxoplasma-Infektion der Mutter. Ein SFT-Titer von 1 : 1000 bis 1 : 4000 ist für sie bereits schon ein diagnostisches Indiz für eine "chronische Toxoplasmose". Bei Neugeborenen von Müttern mit diesen relativ niederen SFT-Titern gelang nur der Nachweis von überwiegend 7S- Toxoplasma-AK (24). Bei den eigenen geprüften Seren von Kindern, deren Mütter niedere bis mittlere Toxoplasma- AK-Titer aufwiesen, gelang ebenfalls nur der Nachweis von überwiegend 7S- AK. Auf Grund dieser Feststellung wird einerseits der Nachweis von 7S- AK bei der Mutter als pathognomonisches Indiz für eine chronische Toxoplasmose derselben erhärtet; andererseits ist den 7S- AK beim Säugling auch eine mögliche immunbiologische Bedeutung - vielleicht im Sinne einer Schutzfunktion - beizumessen.

Das auffallend häufige Vorkommen von 7S- AK beim Säugling im Vergleich zum Erwachsenen und der relativ seltene Nachweis von 19S- AK wirft die Frage auf, ob es sich hierbei um die Folge einer selektiven Übertragung von 7S- AK auf den Fetus handelt und ob, wie von REMINGTON und MILLER vermutet, die 19S- AK im Fetus während des Verlaufs einer kongenitalen Toxoplasmose gebildet werden (2½). Eine abschließende Beantwortung dieser Frage ist zur Zeit noch nicht möglich; hierzu wäre ein umfangreiches und besonders ausgesuchtes Untersuchungsmaterial mit entsprechend langer Beobachtungszeit notwendig. Abgesehen davon erscheint es aber bedeutungsvoll zu wissen, wann der Nachweis aktiv gebildeter AK als Reaktion auf eine konnatale Toxoplasmose zu erbringen ist. Denn nicht immer liegt schon beim Neugeborenen, welches später sichtlich erkrankt, auch ein hoher 19S- AK-Titer vor. Nur selten gelingt es, die ersten eigenen AK des Säuglings nachzuweisen (11), nach

WILDFÜHR (37) erst im Alter von etwa 6 Monaten. Immerhin konnte an Hand der eigenen klinischen und serologischen Befunde mit langzeitigem Titerverlauf bei einigen Säuglingen festgestellt werden, daß ein 19S- AK-Anstieg auch dann zu beobachten ist, wenn sich irgendwelche akuten klinischen Krankheitsäußerungen bemerkbar machen. Eine unmittelbare Beziehung hoher 19S- AK zu vermuteten akuten Toxoplasmose-Schüben kann aber nicht in allen Fällen angenommen werden, da die akuten Krankheitserscheinungen, insbesondere bei der Toxoplasmose des ZNS, bereits schon Ausdruck sekundärer pathologischer Veränderungen sind; außerdem können in dieser Phase auch schon hohe 7S- AK-Titer nachgewiesen werden. In allen Fällen war ersichtlich, daß sich einmal vorhandene 7S- AK-Titer im Gegensatz zu den 19S- AK in ihrer Höhe nur träge ändern.

Der SFT-Titer bei der Toxoplasmose des Erwachsenen ist auf Grund der unklaren Symptomatologie und der meist nur latent verlaufenden Toxoplasmose noch schwieriger zu beurteilen. Von einigen Autoren (15, 17) wird der beim Erwachsenen häufigst nachgewiesene SFT-Titer von 1 : 256 bei negativer KBR als serologisch nicht verwertbares Ergebnis gesehen; andere hingegen (18, 22, 34) machen diesen niederen Titerwert für die Annahme einer Toxoplasmose geltend. Wie in den eigenen Kontrollen festgestellt werden konnte, erwies sich diese Titerkonstellation nach Differenzierung mit 2-MÄ als überwiegend durch 7S- AK bedingt. Nach ALEXANDER, KABELITZ und LANGER finden sich SFT-Titer von 1 : 256 besonders häufig bei der sogenannten latenten Toxoplasmose, die während der Schwangerschaft Ursache der kongenitalen Toxoplasmose sein soll (2, 15, 18). FRANKE (11) berichtet, daß in vielen Fällen einer parasitologisch gesicherten Augentoxoplasmose der Serumtiter des SFT konstant mittelhoch und die KBR negativ blieb. Bei eigenen Untersuchungen konnten bei 2 Patienten im Serum zwar hohe SFT-Titer (bis 1 : 64000) bei positiver KBR, im Liquor hingegen SFT-Titer von 1 : 64 bzw. 1 : 256

bei negativer KBR nachgewiesen werden, wobei im Serum ein relativ hoher 7S- AK-Titer, im Liquor jedoch keine 7S- AK festzustellen waren. FRANKE (11), KABELITZ (15) und LANGER (18) erklären solche Befunde mit einer Reaktivierung schlummernder Toxoplasma-Cysten durch verschiedene Steßfaktoren.

Die bei Säuglingen und Erwachsenen gefundenen hohen SFT-Titer sind von ausgesprochen klinisch diagnostischem Interesse, da sie zunächst immer als Ausdruck einer aktiven Toxoplasmose gelten. Diese Titer, an Hand der Antikörperdifferenzierung gesichtet, führen im Vergleich zu den tierexperimentellen Ergebnissen aber zu einer ganz anderen Deutung; denn bei höchsten Titern liegen auch die 7S-Werte stets sehr hoch. Solche Patienten wiesen nicht in allen Fällen eine noch bestehende klinische Toxoplasmose-Erkrankung auf. Dieselben serologischen Werte, d.h. hohe SFT-Titer bei gleichzeitig hohen 7S- AK-Spiegel konnten aber auch bei klinisch manifester Toxoplasmose des Menschen wie experimentell bei Kaninchen nachgewiesen werden, die sich gegen eine normalerweise tödliche Toxoplasma-Infektion refraktär verhielten, ferner bei Kaninchen nach überstandener Erkrankung. Ein Überstehen der Toxoplasmose bei gleichzeitigem Vorhandensein hoher SFT-Titer wurde bei diesen tierexperimentellen Untersuchungen mit der geringsten Infektionsdosis eines Kaninchen-virulenten Toxplasma-Stammes erzielt (31). Diesen Ergebnissen zufolge wäre das Vorliegen eines hohen 7S- AK-Titers somit nicht nur gleichbedeutend einer hinreichend guten Immunitätslage, sondern auch mit dem Ausheilungsstadium einer Toxoplasmose.

Zwischen den Extremwerten (SFT-Titer von 1 : 256 und den hohen SFT-Titer von 1 : 260000) bereiten die Titerwerte um 1 : 4000 bzw. 1 : 16000 ebenfalls diagnostische Probleme. Hier erscheint nun gerade für die Beurteilung der mittleren SFT-Titer die AK-Differenzierung bei gleichzeitiger Heranziehung der KBR besonders gerecht-

fertigt. Wenn man der KBR die ihr berechtigte, allerdings begrenzte, diagnostische Bedeutung für die Beurteilung des Toxoplasmose-Verlaufs weiterhin zuerkennt, ergibt sich eine genauere diagnostische Bewertungsmöglichkeit als bisher, weil begründeter Anlaß zur Annahme besteht, daß die 7S- AK, die im SFT nachgewiesen werden, eine schärfere und engere Zuordnung der Ergebnisse der KBR zu einzelnen Phasen des Infektionsverlaufes gestatten. Dies läßt sich aus den Titervergleichen folgern. Wie sich nämlich beim Studium einiger Titerverläufe zeigte, weisen mittlere Titer nach Behandlung mit 2-MÄ nur geringe Veränderungen auf. Dabei besteht das klinische Bild entweder sich entwickelnder oder schon abklingender Krankheitssymptome. Auffallend war dabei, daß mitunter niedere, in einigen Fällen sogar negative oder hohe KBR-Werte vorlagen. So waren z.B. bei einer schwangeren Frau (Probandin Nr. 19) während des 4. bis 9. Schwangerschaftsmonats mittlere SFT-Titer mit anfänglich positiver KBR, 3 Monate ante partum jedoch negativer KBR zu beobachten. Das Neugeborene wies dann den gleichen positiven SFT-Wert wie die Mutter auf, die KBR verlief bei ihm aber ebenfalls positiv. Es muß offen bleiben, ob das Kind vielleicht intrauterin schon eigene Antikörper gebildet hat, wofür auch die Unterschiede in den 19S- und 7S- AK-Titern bei Mutter und Neugeborenem sprechen würden.

Die Menge der nachweisbaren Toxoplasma-AK braucht nicht unbedingt mit dem klinischen Verlauf, insbesondere mit der Schwere des Krankheitsbildes in Einklang zu stehen, zumal man mit einer Toxoplasma-Infektion durch verschieden virulente Stämme rechnen muß (37).

Auf eine Supronal-Daraprim-Therapie erfolgt häufig ein Abfall der AK-Titer (11, 15, 25). Wie bei den eigenen Beobachtungen festzustellen war, werden dabei die 7S- AK-Titer wenig beeinflußt. Allgemein zeigte sich, daß sich die 19S- AK-Werte ebenso wie die KBR-Werte sehr viel mehr ändern, als die 7S- AK-Titer, sobald sich auch

klinisch akute Symptome manifestieren; andererseits sind wiederum noch häufig positive KBR-Werte zu finden, wenn die 19S- AK-Titer bereits gefallen sind.

Ungeachtet dessen, wie schwierig es oft ist, den serologischen Befund richtig zu deuten und diagnostisch zu nutzen, zeigte sich, daß sich mit Antikörperdifferenzierung Infektionskrankheiten wie die Toxoplasmose feiner analysieren lassen.

Grundlage der vorliegenden Untersuchungen waren ja die bei der experimentellen Toxoplasma-Infektion des Kaninchens gefundenen Gesetzmäßigkeiten in der Bildung und Bedeutung der 19S- und 7S- Toxoplasma-AK im SFT. Hierbei ließ sich einmal das akute Infektionsgeschehen (ausgedrückt durch 19S- AK), zum anderen aber die Immunitätslage (ausgedrückt durch 7S- AK) an Hand von Titerverläufen festhalten (31). Die Verwendung von 2-MÄ erwies sich dabei zur Toxoplasma-AK-Differenzierung im SFT als geeignet. Die reduktive Wirkung des 2-MÄ auf Gammaglobuline des Serums ist als solche schon lange bekannt (6, 7, 9, 10); bedeutsam erscheint indessen, daß ein derart empfindlicher serologischer Test wie der SFT, durch diese Zusätze nicht beeinflußt wird. Eine weitere Differenzierung der 19S- oder 7S- AK läßt sich mit Hilfe des SFT und Behandlung der Seren mit 2-MÄ nicht bewerkstelligen. In den eigenen Untersuchungen ergab sich, daß bei Veränderung der 2-MÄ-Konzentration zumindest der 7S- AK-Komplex, abhängig von der Titerhöhe, wechselndes Verhalten zeigt. Diese Feststellung läßt die Annahme zu, daß den 7S-AK-Fraktionen möglicherweise verschieden immunbiologische Bewertungsmöglichkeiten zukommen. Zur eindeutigen Klärung dessen wäre eine spezifischere AK-Differenzierung notwendig.

Was die 19S- AK anbelangt, konnten sie nur in jenen Fällen sicher nachgewiesen werden, in denen nach Behandlung der Seren mit 2-MÄ

eine wesentliche Titerdifferenz auftrat, d.h. wenn der SFT dann negativ verlief, oder eine Differenz zwischen dem SFT-Titer vor und nach Behandlung der Seren mit 2-MÄ bestand. Bei der menschlichen Toxoplasmose kann man nur selten den Anfang der Infektion serologisch erfassen, so daß bei hohen AK-Spiegeln immer auch schon hohe 7S- AK-Titer festzustellen sind. In diesen Fällen konnte aber bei Verlaufskontrolle ein gelegentlicher, meist vorübergehender, Anstieg der 19S- AK mit der hier angewandten Methode registriert werden.

Soweit in dieser Arbeit eine effektive Aussage über das Vorkommen der 19S- und 7S- AK bei der Toxoplasmose des Menschen gemacht werden konnte, erscheint diese Methode als hinreichend brauchbar. Es ergibt sich jedoch die Notwendigkeit, zur näheren AK-Analyse geeignete moderne Trennungsverfahren heranzuziehen, wie sie heute teilweise schon erfolgreich angewendet werden.

Wenn die eigenen Untersuchungen auch noch keine abschließenden Aussagen ermöglichen, so erlauben die bisher vorliegenden Ergebnisse die Empfehlung, die Toxoplasma-AK-Analyse an Hand geeigneter Probanden in den verschiedenen Stadien der Infektion weiter zu verfeinern, da nur auf diese Weise eine weitere Verbesserung der Deutungsmöglichkeiten der serologischen Phänomene möglich erscheint.

V. ZUSAMMENFASSUNG

7S- Toxoplasma-AK wurden auf Empfindlichkeit gegenüber verschieden hohen 2-MÄ-Konzentrationen geprüft a) bei 50 Menschenseren mit niederen SFT-Titern und gleichzeitig negativer KBR, b) bei 50 Menschenseren mit hohen SFT-Titern und gleichzeitig positiver KBR, c) bei 9 Kaninchenseren mit hohen SFT-Titern und gleichzeitig positiver KBR.
Dabei ergab sich, daß der SFT auch bei sehr hohen 2-MÄ-Konzentrationen noch ungestört abläuft.
Von den 50 Seren mit niederen SFT-Titern erwiesen sich nur 4 Seren gegenüber erhöhter 2-MÄ-Konzentration als resistent, alle übrigen wurden SFT-negativ.
Von den 50 Seren mit hohen SFT-Titern blieben alle auch nach stärkster 2-MÄ-Konzentration ohne wesentliche Titereinbuße im SFT positiv. Kaninchenseren mit hohen SFT-Titern verhielten sich entsprechend.

Im weiteren wurden 143 Menschenseren mit niederen SFT-Titern (1 : 16 bis 1 : 1000) und negativer KBR auf Vorhandensein von 19S- und 7S- Toxoplasma-AK untersucht. Zur Differenzierung derselben wurde 0,1 M 2-MÄ verwendet. Die Bestimmung der 2-MÄ-empfindlichen 19S- und der 2-MÄ-unempfindlichen 7S- AK erfolgte mittels SFT vor und nach Behandlung der Seren mit 2-MÄ. Die Untersuchungen erfolgten getrennt für Säuglinge und Erwachsene mit vermuteter oder wahrscheinlicher Toxoplasmose.
Sowohl bei Säuglingen wie bei Erwachsenen konnten in Seren mit niederen SFT-Titern bei gleichzeitig negativer KBR a) entweder nur 2-MÄ-empfindliche 19S- AK oder b) nur 2-MÄ-unempfindliche 7S- AK oder c) 19S- und 7S- AK nebeneinander nachgewiesen werden.
Wie die Auswertung zeigte, besteht zwischen den Titerwerten der

Säuglinge und der Erwachsenen insofern ein statistisch gesicherter Unterschied, als 21 % der Säuglinge, aber nur 9 % der Erwachsenenseren keine 7S- AK aufwiesen. Andererseits zeigten die Seren von Säuglingen vor und nach Behandlung mit 2-MÄ häufiger gleiche Titer als die der Erwachsenen.

Ferner wurden 100 Menschenseren mit SFT-Titern von 1 : 4000 bis 1 : 260000 bei gleichzeitig positiver KBR mittels 2-MÄ auf 19S- und 7S- Toxoplasma-AK untersucht.
Auch bei diesen Seren konnten nachgewiesen werden: a) nur 19S- AK, b) nur 7S- AK und c) 19S- und 7S- AK gemeinsam.
Allgemein zeigte sich, daß Seren mit hohen SFT-Titern meist auch einen hohen 7S- AK-Spiegel besitzen.
Erheblich häufiger als bei Seren mit niederen SFT-Titern waren bei dieser Gruppe die Titerdifferenzen vor und nach Behandlung mit 2-MÄ. Titerwerte, die bei 1 : 260000 lagen, zeigten dabei meist den stärksten Abfall bis zu 3 Titerstufen. SFT-Titer von 1 : 16000 und 1 : 64000 gaben nach 2-MÄ-Behandlung schon weniger ausgeprägte Titerunterschiede.

Schließlich wurden bei 21 Patienten Titerverläufe kontrolliert (bei 6 Patienten zusätzlich unter Heranziehung des klinischen Befundes). Dabei wurde festgestellt, daß einmal vorhandene 7S- AK-Titer auch in den folgenden Kontrollen weiterhin nachweisbar bleiben und verhältnismäßig konstante Werte zeigen, während die 19S- AK bei akuten klinischen Erscheinungen selektiv rasch ansteigen. Eine Erhöhung der 19S- AK ging in diesen Fällen nicht immer mit einer entsprechenden Zunahme der 7S- AK einher.
Bei 2 Patienten konnten zwar im Serum 19S- und 7S- AK, im Liquor jedoch lediglich 19S- AK nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse der Toxoplasma-AK-Differenzierung von Menschenseren werden im Zusammenhang mit tierexperimentellen Untersuchungen besprochen.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1) ADA, G.L., G.J.V. NOSSAL and C.M. AUSTIN: STUDIES ON THE NATURE OF IMMUNOGENICITY EMPLOYING SOLUBLE AND PARTICULATE BACTERIAL PROTEINS, Symposium, Prague, Molecular and cellular basis of antibody formation AP New York, 31-41 (1965)

2) ALEXANDER, M.: DIE ERWACHSENEN TOXOPLASMOSE, Z. ärztl. Fortbild. 32-42 (1965)

3) ARMSTRONG, A.S. and C.P. SWORD: ANTIBODY RESPONSES IN EXPERIMENTAL INFECTIONS WITH LISTERIA MONOCYTOGENES J. Immunol. 98, 510-520 (1967)

4) BAUER, D.C., D. MATHIES and A.B. STAVITSKY: SEQUENCES OF SYNTHESIS OF ƒ-1 MACROGLOBULIN AND ƒ-2 GLOBULIN ANTIBODIES DURING PRIMARY AND SECONDARY RESPONSES TO PROTEINS, SALMONELLA ANTIGENS, AND PHAGE J. Exp. Med. 117, 889 (1963)

5) BOREL, Y., M. FAUCONNET and P.A. MIESCHER: 7S VERSUS 19S ANAMNESTIC RESPONSE IN RABBITS (29649) Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 117, 603 (1964)

6) DEUTSCH, H.F. and J.L. MORTON: DISSOCIATION OF HUMAN SERUM MACROGLOBULINS, Science 125, 600 (1957).

7) EDELMAN, G.M.J.: DISSOCIATION OF ƒ-GLOBULIN Amer. Chem. Soc. 81, 3155 (1955)

8) ELIAS, M.: BEITRÄGE ZUR EPIDEMIOLOGIE DER TOXOPLASMOSE Zschr. Tropenmed. Parasit. 17, 87 (1966)

9) FLEISCHMAN, J.B., R.H. PAIN and R.R. PORTER: REDUCTION OF ƒ-GLOBULIN Arch. Biochem. Biophys. 1, 174-180 (1962)

10) FRANEK, F.: DISSOCIATION OF ANIMAL 7S ƒ- GLOBULINS BY CLEAVAGE OF DISULFIDE BONDS Biochem. Biophys. Res. Comm.

11) FRANKE, H.: TOXOPLASMOSE
Klinik der Gegenwart, 1, E1-E14n (1967)

12) GÜNTHER, O.: DIE ENTWICKLUNG DER IMMUNITÄT
Dtsch. Med. Wschr. 89, 2449-2454 (1964)

13) HAUROWITZ, F.: STRUCTURE AND FORMATION OF ANTIBODIES
15. Colloquium der Gesellschaft für Physiologische Chemie, Immunchemie, Springer-Verlag, 232-240 (1965)

14) HOFMANN, S., H. KÜHN und H. RISCHE: EINE NEUE SALMONELLA-SPECIES: SALMONELLA WERNIGERODE
Zbl. Bakt. Abt. I, 190, 418-419 (1963)

15) KABELITZ, H. J.: KLINIK DER ERWORBENEN TOXOPLASMOSE
Kirchhoff/Kräubig, Toxoplasmose, Praktische Fragen und Ergebnisse, Thieme Verlag Stuttgart, 78-103 (1966)

16) KIM, Y. B., S. G. BRADLEY and D. W. WATSON: CHARACTERIZATION OF EARLY 19S AND LATE 7S IMMUNOGLOBULINS IN THE MOUSE
J. Immunol. 5, 798 (1964)

17) KRÄUBIG, H.: PRÄVENTIVE BEHANDLUNG DER KONNATALEN TOXOPLASMOSE
Kirchhoff/Kräubig, Toxoplasmose, Praktische Fragen und Ergebnisse, Thieme Verlag Stuttgart, 104-122 (1966)

18) LANGER, H.: DIE BEDEUTUNG DER LATENTEN MÜTTERLICHEN TOXOPLASMA-INFEKTION FÜR DIE GESTATION
Kirchhoff/Kräubig, Toxoplasmose, Praktische Fragen und Ergebnisse, Thieme Verlag Stuttgart, 123-138 (1966)

19) MURRAY, E. S., J. M. O'CONNOR and J. A. GAON: DIFFERENTIATION OF 19S VERSUS RECRUDESCENT TYPHUS BY EITHER ETHANETHIOL OR HEAT (30161)
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., NY. 119, 291-297 (1965)

20) — — —
SEROLOGICAL STUDIES OF PRIMARY EPIDEMIC TYPHUS AND RECRUDESCENT THYPUS (BRILL ZINSSER DISEASE) II. Differences in Immunoelectrophoretic Patterns, Response to 2-Mercaptoethanol and Relationships to 19S and 7S Antibodies
J. Immunol. 94, 734-740 (1965)

21) NOSSAL, G.J.V., A. SZENBERG, G.L. ADA and C.M. AUSTIN:
SINGLE CELL STUDIES ON 19S ANTIBODY PRODUKTION
J. Exp. Med. 119, 485-501 (1964)

22) PIEKARSKI, G.:
ZUR DEUTUNG DER ERGEBNISSE IMMUNBIOLOGISCHER METHODEN BEI DER TOXOPLASMOSE
Kirchhoff/Kräubig, Toxoplasmose, Praktische Fragen und Ergebnisse,
Thieme Verlag Stuttgart, 33-60 (1966)

23) PIEKARSKI, G., M. SAATHOFF und W. KORTE:
ZUM PROBLEM DER SPEZIFITÄT DER TOXOPLASMA-SEROREAKTION,
Über die Beziehungen zwischen Toxoplasma- und Trichomonas Antikörper
Zschr. Tropenmed. Parasit. 8, 356-367 (1957)

24) REMINGTON, J.S. and M.J. MILLER:
19S AND 7S ANTI-TOXOPLASMA ANTIBODIES IN DIAGNOSIS OF ACUTE CONGENITAL AND ACQUIRED TOXOPLASMOSIS (30778)
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., NY 121, 357-363 (1966)

25) REMKY, H.:
OKULARE TOXOPLASMOSEMANIFESTATION,
Kirchhoff/Kräubig, Toxoplasmose, Praktische Fragen und Ergebnisse,
Thieme Verlag Stuttgart, 173-191 (1966)

26) SAATHOFF, M. und G. PIEKARSKI:
ÜBER DIE GEWINNUNG EINER GEEIGNETEN TOXOPLASMA-SUSPENSION FÜR DEN SERO-FARBTEST
Zbl. Bakt. Abt. I Orig. 202, 117-131 (1967)

27) SAHIAR, K., R.S. SCHWARTZ:
INHIBITION OF 19S ANTIBODY SYNTHESIS BY 7S ANTIBODY
Science 145, 395-397 (1964)

28) SEELIGER, H.P.R.: LISTERIOSE
J.A.Barth Verl. 2.Aufl., Leipzig (1958)

29) SVEHAG, S.E. and B. MANDEL: THE FORMATION AND PROPERTIES OF POLIOVIRUS-NEUTRALIZING ANTIBODY
J. Exp. Med. 119, 1 (1964)

30) SVEHAG, S.E. and B. MANDEL: THE FORMATION AND PROPERTIES OF POLIOVIRUS-NEUTRALIZING ANTIBODY
Acta Path. Microbiol. Scand. 1-16 (1966)

31) STAIB, F., H.P.R. SEELIGER und J. CURA: ORIENTIERENDE UNTERSUCHUNGEN ZUR BILDUNG 2-MERCAPTOÄTHANOL-EMPFINDLICHER UND -RESISTENTER ANTIKÖRPER BEI DER EXPERIMENTELLEN TOXOPLASMA-INFEKTION
Z. Med. Mikrobiol. Immunol. 153, 20-30 (1966)

32) STERZL, J., L. MANDEL, MILLER and L. RIHA: DEVELOPMENT OF IMMUNE REACTIONS IN THE ABSENCE OR PRESENCE OF AN ANTIGEN STIMULUS,
Symposium, Prague, Molecular and cellular basis of antibody formation
AP New York, 351-370 (1965)

33) STYK, B. and L. HANA: FORMATION OF 19S AND 7S TYPE VIRAL ANTIBODIES. THE ROLE AND NATURE OF "ANTIBODY COFACTOR",
Symposium, Prague, Molecular and cellular basis of antibody formation
AP New York, 261-268 (1965)

34) THALHAMMER, O.: DIE TOXOPLASMOSE BEI MENSCH UND TIER
Wien - Bonn, Wilhelm Maudrich (1957)

35) UHR, J.W. and M.S. FINKELSTEIN: FORMATION OF RAPIDLY AND SLOWLY SEDIMENTING ANTIBODIES AND IMMUNOLOGICAL MEMORY TO BACTERIOPHAGE ϕ X 174
J. Exp. Med. 117, 457-477 (1963)

36) WIEDERMANN, G.: EINFLUSS VON MERCAPTOÄTHANOL AUF SEKUNDÄRE ANTIGEN-ANTIKÖRPER-REAKTIONEN (KBR, PCA, OPSONISATION)
Zbl. Bakt., Abt. I. Orig. 198, 277-280 (1965)

37) WILDFÜHR, G.: TOXOPLASMOSE
Jena : VEB G. Fischer Verlag (1954)

Herrn Privatdozenten Dr. Dr. F. Staib möchte ich für die Überlassung des Themas und seine stete Hilfsbereitschaft bei der Durchführung dieser Arbeit herzlich danken.

Herrn Professor Dr. H. Seeliger spreche ich für die Übernahme des Korreferates meinen ergebenen Dank aus.

Lebenslauf

Am 7. April 1940 wurde ich als Sohn des Zahnarztes Willi Handwerker und seiner Ehefrau, Anneliese, geb. Schneider, in Lauda in Baden geboren.
Seit 1946 besuchte ich die Volksschule in Unterschüpf in Baden und wechselte 1951 auf das Matthias-Grünewald-Gymnasium in Tauberbischofsheim über. Dort beendete ich 1960 mit der Reifeprüfung meine Schulzeit.

Im Sommersemester 1960 immatrikulierte ich mich zum Studium der Zahnheilkunde an der Bayerischen-Julius-Maximilians-Universität in Würzburg. Im Wintersemester 1962 schrieb ich mich an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz ein und bestand hier am 30. Oktober 1963 die Zahnärztliche Vorprüfung. Im Sommersemester 1964 setzte ich mein Studium an der Universität in Würzburg fort und legte am 17. August 1966 die Zahnärztliche Prüfung ab.

Am 15. September begann ich am Institut für Hygiene und Mikrobiologie mit vorliegender Dissertationsarbeit und war dortselbst ab 1. Dezember 1966 als Medizinalassistent tätig. Seit dem 1. Juli 1967 bin ich an der Universitätsklinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten als wissenschaftliche Hilfskraft beschäftigt.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Roland Handwerker

OFFSETDRUCK GUGEL

Würzburg, Burkarderstr. 9